Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Untersuchungen zum intraoperativen Verhalten des Heparinspiegels bei Low-dose-Prophylaxe und seine Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Prophylaxebeginns

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Marianne Kerner
aus Pforzheim

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0013

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Untersuchungen zum intraoperativen Verhalten des Heparinspiegels bei Low-dose-Prophylaxe und seine Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Prophylaxebeginns

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Marianne Kerner
aus Pforzheim

1985

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kunz
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. C. Briel

Meinen Eltern gewidmet

Für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung bei der Bearbeitung möchte ich Herrn Prof. Dr. S. Kunz danken.

Mein weiterer Dank gilt Frl. B. Dieter für die Einarbeitung im Gerinnungslabor der Universitäts-Frauenklinik.

Inhalt: Seite

I. Einleitung

1. Die Entdeckung und klinische Einführung des Heparins 1

2. Die Thromboseprophylaxe mit low dose Heparin:

2.1 Die antithrombotische Wirksamkeit 1

2.2 Dosierungsschemen 3

2.3 Applikationsformen 6

2.4 Wirkungsweise 7

2.5 Nebenwirkungen 9

2.6 Laborkontrolle 11

3. Fragestellung 12

II. Durchführung der Untersuchungen

1. Beschreibung der modifizierten Thromboseprophylaxe mit low dose Heparin 13

2. Gruppeneinteilung und Beschreibung der Patientenkollektive 13

3. Festlegung der Blutentnahmezeitpunkte für die gerinnungsphysiologischen Verlaufsbetrachtungen 15

III. Methodik

1. Blutabnahme 16

2. Die Bestimmung der Plasmathrombinzeit 16

3. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl.. 16

4. Die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit 16

5. Die Bestimmung des Heparinspiegels im Plasma

Reaktionsprinzip 17

Reagentien 17

Durchführung 18

6. Die Bestimmung des Antithrombin III-Spiegels im Plasma

Reaktionsprinzip 2o

Reagentien 2o

Durchführung 21

7. Statistische Ausarbeitung der Untersuchungsergebnisse 22

Seite

IV. Ergebnisse

1. Das Verhalten des Heparinspiegels am Operationstag betrachtet bei zwei Patientinnenkollektiven mit low dose Heparinprophylaxe 23

2. Der Verlauf der Antithrombin III-Aktivität am Operationstag:
Vergleich der präoperativ- und der mit dem Beginn der Operation festgesetzten low dose Heparinprophylaxe 29

3. Das Verhalten der Thrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit am Operationstag unter low dose Heparinprophylaxe:
Vergleich der Gruppen mit unterschiedlich festgesetzten Zeitpunkten für die Heparininjektion 34

4. Beschreibung des Blutverlustes und der Thrombozytenzahl am Operationstag bei zwei L D H -Prophylaxegruppen 44

V. Diskussion 47

VI. Zusammenfassung 54

VII. Literaturverzeichnis 55

I. Einleitung

1. Die Entdeckung und klinische Einführung des Heparins

Bei Untersuchungen zur Isolierung und Reinigung eines gerinnungsaktiven Cephalins entdeckte Mc Lean (83) 1916 eine Substanz, die die Blutgerinnung hemmte.
Da er diese Substanz erstmals in der Leber nachweisen konnte, nannte man sie, um auf ihren Ursprungsort hinzuweisen, Heparin.
Howell und Holt (6o) gelang es 1918 die antikoagulatorischen Eigenschaften von exogen zugeführtem Heparin im Tierversuch nachzuweisen. Außerdem postulierten sie zwei Heparinwirkungen:
die Hemmung von Thrombin und die Aktivierung eines Pro-antithrombins. Vergeblich blieben die Versuche, die Aktivität des endogenen Heparins nachzuweisen, dessen Menge allein in den Lungen und im Darm, grob geschätzt und bezogen auf eine Normalperson, 100mg beträgt, eine Gesamtheit von 16000 Einheiten. Das entspricht etwa 10 Einheiten/ml Gewebe. (27)
Crafoord (32)1937 führte erste klinische Versuche mit kleinen i.v. verabreichten Dosen eines gereinigten Heparinpräparats durch. Er konnte zeigen, daß um den selben antikoagulatorischen Effekt wie bei Normalpersonen zu erzielen, bei Patienten 24h postoperativ eine viel größere Heparinmenge nötig ist.
De Takats (35) wies anhand einer weiteren klinischen Studie auf die Möglichkeit hin, mit Hilfe kleiner Heparindosen die postoperative Thrombosehäufigkeit zu senken.
Es war Sharnoff (1o9), der die niedrig dosierte Heparinprophylaxe in die Klinik einführte (1962) und erste Erfolge in der Senkung der postoperativen Thromboembolierate verzeichnen konnte. Dieses Ergebnis wurde in einer weiteren Studie bestätigt.(11o)

2. Die Thromboseprophylaxe mit low dose Heparin

2.1 Die antithrombotische Wirksamkeit

Zur Beurteilung einer effektiven Thromboseprophylaxe sind objektive Verfahren zur Diagnostik tiefer, frischer Beinvenenthrombosen von größter Bedeutung. Mit der Einführung des 125 J-Fibrinogen-Tests wurde es möglich, tiefe Venenthrombosen objektiv zu erfassen.(14,37,65, 67)

Die Bewertung des 125 J-Fibrinogen-Tests:

Sensibilität	0,96
Spezifität	0,85
Diagnostikscore	1,81
Validitätsprodukt	0,77
Korrektheit	91,6%

errechnet aus 12 Publikationen von 11 Autoren mit insgesamt 865 Patienten. Referenzmethode: Röntgenphlebographie.
nach Buttermann 1977 (24).

Es zeigte sich, daß nur 10-30% frische,nicht wandadhärente, venöse Thromben klinisch erkannt werden. (107)
In mehreren Studien konnte unter Anwendung des 125 J-Fibrinogen-Tests gezeigt werden, daß Heparin in kleinen Dosen im Vergleich mit einem unbehandelten Kollektiv die Thrombosefrequenz signifikant senkt.

Tabelle I: Thrombosehäufigkeit unter low dose Heparinprophylaxe, im Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Nachweis: 125-J-Fibrinogen-Test

Autor	Patientenzahl Kontrolle/	Heparin	Thrombose Kontrolle/	Heparin	Signifikanz
Kakkar et al. 1972 allg.Chirurg.	39	39	42%	8%	P < 0.001
Gordon-Smith 1972 allg.Chirurg.	50	48	42%	8,3%	P< 0.001
Gallus et al. 1973 allg.Chirurg.	118	1o8	16%	1,6%	P< 0.001
Ballard et al. 1973 Gynäkologie	55	55	29%	3,6%	P < 0.001
Kakkar et al. 1975 allg. Chirurg.	665	625	24,6%	7,7%	P< 0.005

Autor	Patientenzahl Kontrolle/ Heparin		Thrombose Kontrolle/Heparin		Signifikanz
Buttermann 1977 Gynäkologie	75	1oo	29,3%	7%	P< 0.01
Koppenhagen 1977 allg. Chirurg.	50	162	30%	19,7%	P<0.001
Kiil 1978 allg. Chirurg.	653	643	2%	0,6%	P< 0.05
Lahnborg 1980 Hüft-Chirurgie	70	69	40,5%	21,7%	P< 0.005

Unter der low dose Heparinprophylaxe wurde nicht nur eine Abnahme der Thrombosehäufigkeit, sondern auch eine Senkung der Thromboembolie-frequenz beobachtet.

Tabelle II: Emboliehäufigkeit unter low dose Heparinprophylaxe.

Autor	Kontrolle	Heparin	Dosierung
Kakkar et al. 1975	0,77%	0,1%	3x5000IU/die
Kiil 1978	0,61%	0,16%	2x5000IU/die

2.2 Dosierungsschemen

Die low dose Heparinprophylaxe wird heute im allgemeinen mit 5000IE Heparin subcutan in 8-stündigem bzw. 12-stündigem Abstand durchgeführt. (23, 68, 73, 1o4, 1o7, 122)

Seglias (1o8) konnte zeigen, daß das Auftreten von Thrombosen unter einer mit 10 000IE bzw. 15 000IE Heparin in 24 Stunden durchgeführten Prophylaxe gleichermaßen erniedrigt ist, und daß in der Thrombose-häufigkeit keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Der Beginn der L D H - Prophylaxe kann präoperativ oder unmittelbar nach der Operation festgesetzt sein. Eine ausschließlich postoperative Prophylaxe wird im allgemeinen nicht befürwortet; sie zeigt im Vergleich mit der präoperativen Prophylaxe eine höhere Thromboserate. (17, 24). Die präoperative Prophylaxe kann wenige Stunden vor der Operation oder bereits am Vorabend des Operationstages begonnen werden. Für einen frühen Beginn der Prophylaxe, am Vortag, sprechen sich Brehm (17) und Kiil (70) aus.

Weit mehr Untersuchungen gibt es über eine L D H - Prophylaxe mit dem Injektionszeitpunkt 2 Stunden vor dem Operationsbeginn (8, 42, 50, 51, 56, 66, 73, 74, 1o7, 111, 122). Manchmal wird auch ein Zeitraum von 2-3 Stunden (76), 1-2 Stunden (9) oder 2-4 Stunden (124) vor der Operation angegeben.
Einwände gegen ein starres L D H - Dosierungsschema kommen von Tilsner (117) und Müller, die anhand von biochemischen Analysen einen nicht genügenden Heparineffekt bei Patienten mit höherem Körpergewicht nachweisen konnten. Sie empfehlen eine am Körpergewicht orientierte Dosierung des Heparins.
Aufgegriffen und erweitert wurde dieser Gedanke von Witt (126). Sie schlägt vor, das starre Dosierungsschema, das lediglich eine "Grobeinstellung des sogenannten therapeutischen Bereichs ist", der für eine effektive Thromboseprophylaxe erforderlich ist, durch individuelle Kenngrößen wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Grunderkrankungen und Art der geplanten Operation zu modifizieren. Es ist bis jetzt jedoch noch nicht möglich, individuelle Kenngrößen exakt zu quantifizieren, so daß daraus festlegbare therapeutische Bereiche abzuleiten sind. Es ist aber durchaus möglich, das Thromboembolierisiko den einzelnen individuellen Daten zuzuordnen.

Tabelle III: Risikofaktoren für venöse Thromboembolien/prädisponierende Faktoren

	Risikoerhöhung*
Alter	-10X
Varizen	3-4X
vorausgegangene Thrombose	3-5X
kardiale Insuffizienz	1,5X
Übergewicht	1,3X

	Risikoerhöhung
maligne Erkrankung	1,4X
Kontrazeption	2-6X
thrombophile Hämostasestörungen	?
positive Familienanamnese	?

* bei operativen Eingriffen, nach Nicolaides 1975, Sigel et al. 1975, Vessey u. Mann 1977, Hirsh 1979. Aufgelistet von Lechner 198o (77).

Der chirurgische Eingriff selbst stellt ein multifaktorielles Thromboserisiko dar, es besteht eine Abhängigkeit von folgenden Faktoren:

Tabelle IV:

präoperativ:	Immobilisierung
	Art der Prämedikation
	Anästhesie
Operation:	Lokalisation
	Größe, Dauer, Bluttransfusion
postoperativ:	Infektion

nach Lechner 1980 (77)

Ein Nachteil der starren Dosierung liegt in den individuellen Unterschieden in der Ansprechbarkeit auf Heparin (15, 31, 36).
Gurewich et al. (51) hat anhand von Plasmaheparinspiegel- und gerinnungsphysiologischen Bestimmungen auf sogenannte "Hyper- bzw. Hyporesponders" hingewiesen.
Verstraete (119) fand unter den Frauen seines Heparinkollektivs wesentlich mehr "Hypo- bzw. Hyperresponders" als unter den Männern. Die Ursache der breiteren Streuung unter den Frauen ist noch unklar. Interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf die gleiche Heparindosis sind von Witt (125) beschrieben worden. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist eine verstärkte Bindung von Heparin an die Plättchenproteine wie ß-Thromboglobulin oder PF4. Ebenso ist eine Bindung von Heparin an die Lipoproteine und Endothelzellen in Betracht zu ziehen. Unterschiedliches Ansprechen von Patienten auf gleiche Heparindosen kann auch durch veränderte Eliminationsraten bedingt sein.

Nicht ohne Auswirkungen auf die tatsächliche und meßbare Heparinaktivität ist der jeweilige Antithrombin III Spiegel (22, 115).

2.3 Applikationsformen

Bei der Prophylaxe mit low dose Heparin wird im allgemeinen die subcutane Applikation bevorzugt (23).
Eine optimale Injektionstechnik ist anzustreben:
Eine Hautfalte wird zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand gefaßt und ohne Anwendung von Gewalt angehoben. Die Injektionsnadel ist im rechten Winkel zur Haut einzustechen und im gleichen Winkel wieder zurückzuziehen. Unnötige Verletzungen der Haut sind zu vermeiden. Es sollten möglichst kleinkalibrige Nadeln zur Anwendung kommen. Als Injektionsort wird der Bereich der Bauchhaut zwischen Nabel und Crista iliaca bzw. der Oberarm empfohlen (48).
Briel 1981 (19) konnte zeigen, daß bei der Heparininjektion in den Oberarm weniger Hämatome auftreten, als bei Oberbauchinjektion.
Anstelle der Nadelinjektion ist der Einsatz einer Impfpistole (Jet-Injektion) möglich (13, 54).
Eine weitere Applikationsform, die meist in der Intensivmedizin Anwendung findet, ist die i.v. Gabe (15.000-10.000 IE) als Dauerinfusion (23). Die Verabreichung auf intravenösem Wege wurde von Negus (85) aufgegriffen und unter Modifizierung der Dosierung eine alternative Art der Prophylaxe vorgeschlagen: Ultra-low dose-Heparin.
Das Dosierungsschema ist 1IE/kg Körpergewicht/Stunde. Negus konnte nachweisen, daß die Frequenz der mit 125 J-Fibrinogen-Test entdeckbaren tiefen Beinvenenthrombosen signifikant sinkt. Der genaue Wirkungsmechanismus dieser geringsten Heparindosen ist noch nicht endgültig geklärt. Es wird angenommen, daß die antithrombotische Wirkung über die Hemmung der Thrombozytenadhäsivität und durch die Freisetzung von endogen gebildeten Glykosaminglykanen zustande kommt (40, 63, 85).
Die transcutane Heparinapplikation stellt eine Erweiterung der subcutanen Anwendung dar. Sie ist jedoch durch klinisch-chemische Routineverfahren nicht mehr kontrollierbar.
Zimmermann (129) konnte durch Versuche mit Heparinsalben unterschiedlichen Gehaltes eine percutane Resorption nachweisen: durch die Ver-

längerung der Blutungszeit, bei höheren Dosen (50.000IE/160 cm^2) durch Verlängerung der Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit. Die resorbierten Heparinmengen erreichten 5% des in der Salbengrundlage enthaltenen Antithrombotikums. Das sich bildende Hautdepot enthielt ungefähr die gleiche Menge, so daß eine verzögerte lokale Abgabe von Heparin an das Kapillarbett über mehrere Stunden ermöglicht wird.
Briel und Kunz (20) haben in vergleichenden Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit von low dose Heparin nach subcutaner und transcutaner Injektion festgestellt, daß die Bioverfügbarkeit nach der subcutanen Injektion signifikant größer ist als nach transcutaner Injektion. Sie beträgt nur 66% (subcutane Injektion ≙ 100%).
Eine weitere Applikationsform ist mit der intrapulmonalen Heparingabe untersucht worden. Erstmals berichtete Jaques 1976 (62) darüber. In den Untersuchungen haben sich Hinweise ergeben, daß das Heparin vom Respirationsepithel der Trachea, der Bronchien und Alveolen resorbiert wird und so zu einer depotartigen Gerinnungshemmung führt. Zum Vergleich mit der allgemein üblichen subcutanen Applikation sind weitere klinische Studien erforderlich.

2.4 Wirkungsweise

Bei der klinisch bedeutsamen Heparinwirkung, dem Effekt auf die Blutgerinnung, handelt es sich um einen direkten polyvalenten Hemmungsmechanismus. Die Folge ist eine sofort einsetzende Reaktionsverzögerung des komplexen mehrstufigen Gerinnungsablaufs (43).
Ein Angriffspunkt ist die Antithrombinwirkung. Heparin entfaltet seine hemmenden Eigenschaften auf die Blutgerinnung dadurch, daß es die Wirkung eines α-Globulin-Proteinase-Inhibitors, der im allgemeinen Antithrombin III genannt wird, mit dem Heparin-Cofaktor und aktivierten Faktor X-Inhibitor identisch ist, um ein Vielfaches verstärkt (1, 2, 57, 98, 128).
Heparin kann nur dann antikoagulatorisch wirken, wenn es sich mit AT III verbindet. Diese Bindung zwischen Heparin und AT III beruht auf elektrostatischer Wechselwirkung zwischen negativ geladenen Gruppen des Heparins und positiv geladenen Gruppen des AT III Moleküls. Sie zeigt eine charakteristische pH-Abhängigkeit:

Bei Erhöhung der Ionenkonzentration kommt es zu einer Abschwächung der Bindung (95).

Die Anwesenheit von Heparin bewirkt, daß AT III wesentlich schneller mit Thrombin reagiert und unter Bildung eines stabilen inaktiven Komplexes mehr Thrombin pro Zeiteinheit hemmen kann. Bei dieser Hemmkörperreaktion hat Heparin lediglich eine katalytische Funktion, d.h. es dissoziert nach der Komplexbildung wieder und steht für eine erneute Aktivierung von AT III zur Verfügung. (25, 57, 96)

Antithrombin III scheint nicht der einzige Heparin abhängige Inhibitor des Thrombins zu sein. Aufgrund von eingehenden Untersuchungen postulierte Tollefsen (118) die Existenz eines neuen Heparin abhängigen Thrombin-Inhibitors im Plasma. Für die Aktivierung dieses Hemmkörpers scheint eine hohe Heparinkonzentration nötig zu sein. Er inhibiert sowohl die proteolytische als auch die amidolytische Thrombinaktivität, indem er einen 1:1 molaren Komplex bildet. Die physiologische Rolle dieses Inhibitors bleibt noch zu definieren.(118)

Eine weitere Heparinwirkung ist die Affinitätserhöhung von AT III zu Faktor Xa. (87, 99)

1 µg Heparin ist auf diese Weise in der Lage, 32 Units Faktor Xa zu inaktivieren.(119) Durch die Elimination einer Einheit von Faktor Xa durch Heparin aktiviertes AT III kann die Synthese von mehr als 50 Einheiten Thrombin verhindert werden.(128)

Es gnügen bereits geringe Mengen des Heparin-Cofaktor-Komplexes, um eine Hemmwirkung auf den Faktor Xa auszuüben, während für die Thrombinhemmung größere Mengen des Inhibitor-Komplexes nötig zu sein scheinen. (38, 44, 1o6) Die Hemmwirkung in der frühen Phase der Gerinnung wird in der low dose Heparinprophylaxe therapeutisch genutzt.

Heparin wird an eine Reihe von Proteinen gebunden (79); so hat es auch eine direkte Wirkung auf die Reaktion Thrombin zu Fibrinogen. Diese Wirkung kommt allerdings erst bei höheren Dosen (40.000IE/die) zum Tragen.(21)

Ferner interferiert Heparin mit dem im Plasma vorhanden Plasmin: 1 Molekül Heparin kann etwa 100 Moleküle Plasmin hemmen.(80)

Untersuchungen von Rosenberg 1974 (97) zeigten, daß ein weiteres System, das Kontaktsystem der Blutgerinnung,direkt von der Heparinwirkung betroffen ist. Die Ergebnisse belegen, daß Faktor XIa in gleicher Weise wie Faktor Xa durch Heparin aktiviertes AT III neutralisiert wird.

Allerdings scheint für die Faktor XIa-Hemmung eine wesentlich höhere Konzentration an AT III und Heparin nötig zu sein. (58)
Der selben Hemmwirkung wieder Faktor Xa unterliegt wahrscheinlich auch Faktor IXa.(38, 58) Inwieweit der Faktor XIIa von der Heparinwirkung beeinflußt wird, konnte Bruhn (21) in seinen in vitro Beobachtungen nicht eindeutig klären. Es läßt sich lediglich sagen, daß die Interaktion nicht mit einer einfachen Hemmwirkung gleichzusetzen ist. Die indirekte Hemmwirkung des Heparins auf den Faktor Xa ist wahrscheinlich die eigentliche antithrombotische Wirkung, während der Heparineffekt auf die Faktoren IXa, XIa, XIIa den antikoagulatorischen Eigenschaften zugerechnet wird. (58)
Eine weitere Wirkung des Heparins spielt sich am Gefäßendothel ab. Ein großer Teil wird an die Gefäßwand gebunden. (45, 55) Dadurch kommt es zum Aufbau eines negativen Potentials. Man nimmt an, daß diese negative Ladung mit dazu beiträgt, eine Thrombosebildung zu verhindern. (126)

2.5 Nebenwirkungen

Die Toxizität des Heparins ist außerordentlich gering. Proteinfreie Präparate werden im allgemeinen gut toleriert. (43)
Unverträglichkeitsreaktionen sind selten und meist diskreter Natur. (33, 53, 13o) In einzelnen Fällen sind an den entsprechenden Injektionsstellen umschriebene Hautnekrosen beschrieben worden. Die Ursache für diese Hautveränderungen ist noch nicht eindeutig geklärt; man diskutiert verschiedene Reaktionsmechanismen:
Allergische Vaskulitis, ein lokales Schwarzmann-Phänomen oder eine Veränderung im Gerinnungsablauf. (52, 64, 88)
Eine erhöhte Thromboseneigung nach Absetzen der Heparinprophylaxe, der sogenannte "Rebound effect", ist von Ardelt (7) beschrieben worden. Green (47) fand unter der L D H-Prophylaxe einen lediglich leichten Abfall der AT III-Aktivität.
Briel (18) konnte in gerinnungsphysiologischen Untersuchungen ein Absinken der AT III-Aktivität in den unteren Normbereich aufzeigen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von Samama (101) überein. Ein möglicherweise schwerwiegender AT III-Abfall ist für die Langzeit-Heparintherapie, wie sie bei thromboembolischen Erkrankungen durchgeführt

wird, nachgewiesen. (29, 3o, 39, 82, 127)
Eine weitere Nebenwirkung ist die Heparin induzierte Thrombozytopenie, die in einzelnen Fällen beschrieben worden ist. (41, 61, 81)
Oft sind hämorrhagische Komplikationen der erste Hinweis auf eine sich entwickelnde Thrombozytopenie. Der Entstehungsmechanismus ist wahrscheinlich immunologischer Genese. (26, 28, 47, 94, 121)
Man unterscheidet eine akute thrombozytopenische Reaktion, die sofort auf die Injektion erfolgt, eine frühe und eine verzögerte Reaktion, die erst mehrere Tage nach Beginn der Therapie einsetzt. Am häufigsten tritt die letztgenannte Reaktionsart auf. (6) Auf die Gefahr der vermehrten Blutungskomplikationen unter low dose Heparinprophylaxe ist von mehreren Autoren hingewiesen worden. (5, 31, 34, 49, 84, 89, 112)
Die meisten dieser Angaben beziehen sich auf einen summarischen Eindruck, selten sind gemessene Blutverluste vermerkt.

Die Häufigkeit von Wundhämatomen gibt folgende Tabelle wieder:

	Kontrollgruppe			Heparingruppe			Signifikanz
International Multicentre Trial 1975	(2076)	117	5,6%	(2045)	158	7,7%	P<0,01
Gallus et al. 1976	(412)	2	0,4%	(408)	10	2,4%	P<0.01
Kiil et al. 1978	(653)	6	0,9%	(643)	4	0,6%	N.S.

nach Kakkar 1980 (69)

Die Ursache der Hämatomentstehung ist nicht durch hohe systemische Heparinkonzentrationen, sondern durch lokale Mechanismen erklärbar.(18)
Über ein häufigeres Auftreten von Nachblutungen unter low dose Heparin wird von einigen Autoren berichtet. Die Zahlen liegen nach Brehm (17) bei 1,42% in der Heparingruppe, bei 0,79% in der Kontrollgruppe, nach Stamm (111) bei 5% bzw. bei 2%.
Kleine Hämatome von der Größe 0,5-2 cm sind an den Injektionsstellen beschrieben worden. (24, 73)
Um eventuell auftretende hämorrhagische Komplikationen zu vermeiden, sollten folgende Parameter beachtet werden:

- ein bekannter Hämostasedefekt
- eine gesicherte Vorgeschichte von Blutungskomplikationen
- eine aktive peptische Ulcuserkrankung

(Kakkar 1980)

Multiple Traumen oder Operationen unter Epiduralanästhesie werden den relativen Kontraindikationen zugerechnet.
Weiterfaßbare Kontraindikationen sind schwerste Hypertension, intracerebrale Blutungen und schwerste Leberinsuffizienz. (123)

2.6 Laborkontrolle

Eine generelle Laborüberwachung gerinnungsphysiologischer Parameter unter low dose Heparinprophylaxe ist nicht erforderlich. (4, 18, 21, 68, 101, 107, 122, 124)
Im Einzelfall kann man direkt die Heparin- und AT III-Konzentration messen, oder aus der Bestimmung von PTT und TZ die Heparinwirkung auf die Gerinnung ersehen. Gegebenenfalls ist eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchzuführen. Die PTT, die spezifische Kontrolle des Intrinsic-Systems, spiegelt das Gleichgewicht zwischen bestehendem antikoagulatorischem Heparineffekt und dem vorhandenen Gerinnungspotential wieder. Zu berücksichtigen bleibt, daß mögliche Aktivitätsschwankungen der Intrinsic-Faktoren, besonders der Faktoren V, II, VIII, zu einer Einschränkung der Aussagekraft als Kontrolle der Heparinwirkung führen können. (4, 114, 120)
Die zweite Phase der Gerinnung, die Reaktion Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin, wird durch die TZ erfaßt. Die TZ ist nicht nur von der Heparinmenge in der Plasmaprobe abhängig, sondern auch von Fibrinogen und Fibrinspaltprodukten. (125)
Die direkten Heparinbestimmungen mit amidolytischen Methoden unterliegen weniger dem Einfluß von einzelnen Gerinnungsfaktoren. (120,124) Sie haben eine gute Präzision und Spezifität. Der erfaßbare Bereich, der für die low dose Heparinprophylaxe relevant ist, hat seine untere Grenze bei 0,01IE/ml. (115)
Durch die Bestimmung der Heparin- und AT III-Aktivität ist es möglich, Hypo- bzw. Hyperresponders zu erkennen und gegebenenfals die Dosis zu erhöhen bzw. zu reduzieren, um den therapeutischen Bereich für eine wirksame Thromboseprophylaxe zu erreichen. (125)

3. Fragestellung

In der klinischen Durchführung der L D H -Prophylaxe hat es sich gezeigt, daß Probleme auftreten können, die Prophylaxe exakt zu dem allgemein empfohlenen Zeitpunkt, 2 Stunden vor der Operation, zu beginnen. Kann der Eingriff erst 3-4 Stunden nach Injektion der ersten Heparindosis begonnen werden, ist eine verstärkte Blutungsneigung nicht zu beobachten. Um eine Vereinfachung und eine individuell unabhängigere, größere Genauigkeit zu erreichen, wurde die Möglichkeit untersucht, die Prophylaxe auf einen besser faßbaren, weniger variationsanfälligen Zeitpunkt, den Beginn der Operation abzustimmen und genau zu dem Zeitpunkt die Heparininjektion vorzunehmen. Die Untersuchung wurde bei abdominal hysterektomierten Patientinnen durchgeführt. Es wurden zwei Patientinnenkollektive gebildet.
Die Beeinflussung des Verhaltens von AT III und Heparin durch den unterschiedlichen Beginn der L D H-Prophylaxe wurde aufgezeichnet. Um eine mögliche Auswirkung auf die Gerinnungsparameter zu berücksichtigen, wurde die partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit erfaßt. Die beiden Patientinnenkollektive wurden miteinander verglichen.

II. Durchführung der Untersuchungen

1. Beschreibung der modifizierten Thromboseprophylaxe mit low-dose Heparin

Bei 76 Patientinnen, die wegen benigner Veränderungen in der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen abdominal hysterektomiert wurden, wurde eine modifizierte Thromboseprophylaxe mit low dose Heparin durchgeführt. Der Verlauf der Heparin- und Antithrombin III-Aktivitäten wurde praeoperativ, intra- und postoperativ aufgezeichnet.

Um die antikoagulatorische Wirkung des Heparins zu sehen, wurden Veränderungen der Thrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit betrachtet. Die Thrombozytenzahl wurde mitberücksichtigt. Die Thromboseprophylaxe wurde mit Heparin in niedriger Dosierung 2X5000IE/die durchgeführt. Es wurde das Heparin der Firma Choay, Calciparin® verwendet.
Die zeitliche Modifikation des Beginns der Prophylaxe mit low dose Heparin wurde untersucht. Dabei erfolgte eine Unterteilung in zwei Gruppen A und B :

A : Die Prophylaxe begann 2-3 Stunden vor Beginn der Operation mit der Injektion von 5000IE Heparin.

B : Der Beginn der Prophylaxe, die Injektion von 5000IE Heparin, war mit dem Beginn der Operation festgesetzt.

Die Injektionstechnik wurde bei beiden Gruppen gleich durchgeführt; als Injektionsort wurde der Oberarm gewählt, die Applikationsform war subcutan.

2. Gruppeneinteilung und Beschreibung der Patientenkollektive

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte zufällig: die Patientinnen mit einem ungeradzahligem Geburtsjahr wurden Gruppe A, die mit geradzahligem Geburtsjahr der Gruppe B zugeordnet.
Die Gruppenzugehörigkeit wurde mit einer bestimmten Farbe auf der Kurve vermerkt:
ein gelber Punkt für Gruppe A

ein blauer Punkt für Gruppe B

Gruppe A: 35 Patientinnen
Gruppe B: 41 Patientinnen

Von allen Patientinnen wurden folgende Parameter erfaßt: Alter, Gewicht, Größe, Brocca-Index und Blutdruck.
Thromboembolische Risikofaktoren, wie Varikosis, frühere Thrombophlebitiden sowie bereits bestehende internistische Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Diabetes, Leber- oder Nierenerkrankungen wurden berücksichtigt. Auf die Einnahme von Medikamenten,die die Blutgerinnung beeinflussen, wurde geachtet. Neben der Narkoseart wurde auch noch die Operationsdauer vermerkt.

Betrachtet wurden die Mittelwerte $\bar{X}$ folgender Parameter in Gruppe A und B:

	Gruppe A	Gruppe B	
Alter	46,7	44,4	(Jahre)
Gewicht	7o,1	65,6	(kg)
Größe	165	162	(cm)
Brocca-Index	1,3	1,1	
Blutdruck	131/78	130/81	(mmHg)
Operationsdauer	1o9,7	1o6,5	(min)

Betrachtet wurde die Verteilung folgender Parameter in Gruppe A und B:

	Gruppe A	Gruppe B	
bestehende Varikosis	14	12	(Anzahl der Patientinnen)
Thrombophlebitis in der Vorgeschichte	2	0	
internistische Vorerkrankung	7	6	
Narkoseart	ITN	ITN	

Diese Parameter unterscheiden sich in beiden Gruppen bezüglich ihrer

Häufigkeit bzw. der Mittelwerte und Standardabweichung nicht signifikant, so daß die Gruppen als homogen anzusehen und miteinander vergleichbar sind.

3. Zeitpunkte der Blutabnahme für die gerinnungsphysiologischen Verlaufbetrachtungen

Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen wurden in beiden Prophylaxegruppen zu fest definierten Zeitpunkten vorgenommen.
Die erste Entnahme erfolgte nur bei Patientinnen der Gruppe A, am Vortag der Operation, um einen Ausgangswert vor der Heparininjektion zu ermitteln. (Zeitpunkt 1)
Die weiteren Abnahmezeitpunkte sind für Gruppe A und B gleich.
Die nächste Blutentnahme war mit dem Beginn der Operation festgesetzt, wobei bei den Patientinnen der Gruppe B die Heparininjektion erst nach der Blutentnahme vorgenommen wurde, so daß der Zeitpunkt 2 bei der Gruppe B dem präoperativen Wert vor der Heparininjektion gleichzusetzen ist.
Der Zeitpunkt für die nächste Blutabnahme war 45 Minuten nach Operationsbeginn. (Zeitpunkt 3)
Da etwa um diese Zeit bei der abdominalen Hysterektomie der Uterus abgesetzt wird, war es möglich, zum Zeitpunkt 3 eine eventuell auftretende Störung der Blutgerinnung, ausgelöst durch das Operationstrauma, zu erfassen.
Die nächste Abnahme erfolgte eine Stunde nach Beendigung der Operation. (Zeitpunkt 4) Der letzte Zeitpunkt der Untersuchung (Zeitpunkt 5) war vier Stunden nach Operationsende.

III. Methodik

1. Blutabnahme

Bei der Abnahme wurde auf eine möglichst kurze Stauung geachtet und mit einer großlumigen Nadel (Nr.1) punktiert. Blasen- und Schaumbildung wurden vermieden. Jeweils die ersten zwei ml Vollblut wurden verworfen. Dann erfolgte die Entnahme von Na-Citratblut im Verhältnis 1:10 und 2 ml EDTA-Blut für die Bestimmung der Thrombozytenzahl. Das Citratblut wurde vorsichtig durchgemischt. Die Zentrifugation erfolgte 20 Minuten lang, bei +4° C mit 4000g/Minute. Der Plasmaüberstand wurde sorgfältig abpipetiert und in Kunststoffröhrchen bei -40° C bis zur Verarbeitung aufbewahrt.

2. Die Bestimmung der Plasmathrombinzeit

Mit der Thrombinzeit wird die Reaktion Fibrinogen zu Fibrin durch Zugabe von Test-Thrombin zu Citratplasma erfaßt.

Durchführung:
Zu 100µl Citratplasma wird 100µl Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung pH 7,6 zugegeben. Nach Inkubation von 30 sec. bei 37° C : 100µl Thrombin-Gebrauchslösung (mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung 1:10 verdünnt) hinzugeben.
Verwendet wurde das Testthrombin der Firma Behring, Marburg, und das Koagulometer nach Schnitger und Groß.

3. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl

Die Zahl der Thrombozyten wurde elektronisch erfaßt. Verwendet wurde der Coulter-Counter der Firma Coulter Elektronics.

4. Die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit

Mit der partiellen Thromboplastinzeit wird das intrinsic System der Gerinnung erfaßt, durch Zugabe von partiellem Thromboplastin, Kaolinsuspension und Calcium-Ionen zu Citratplasma.

Durchführung:

Zu 100µl Citratplasma wurde 100µl PTT-Reagenz (das Lyophylisat wurde mit Kaolinsuspension aufgelöst) gegeben. Nach Inkubation von 120 sec. bei 37° C: 100µl Calciumchloridlösung hinzufügen.

Verwendet wurde das PTT-Reagenz der Firma Behring, Marburg, und das Koagulometer nach Schnitger und Groß.

5. Die Bestimmung des Heparinspiegels im Plasma

Zur Heparinbestimmung wurde das chromogene Substrat S-2222 verwendet. Chromogene Substrate sind Aminosäure-Amide, die aus einem Oligopeptidanteil und dem Farbstoff p-Nitroanilin bestehen und eine hohe Affinität zu Plasmaproteinasen haben. (12)

Reaktionsprinzip:

1. Heparin + AT III (Überschuß) ----→ Heparin-AT III
im ersten Reaktionsschritt bildet das Heparin mit dem im Überschuß vorhandenen AT III einen Komplex.

2. Heparin - AT III + FXa ----→ Heparin AT III-FXa + FXa-Rest
Der Heparin-AT III Komplex vermag einen Teil des im Überschuß zugegebenen Faktors Xa zu binden.

3. Substrat ----→Faktor Xa -----→ Peptid + p-NA
Der dritte Reaktionsschritt ist der des chromogenen Substrats. Der Rest des nicht gebundenen Faktors Xa spaltet vom chromogenen Substrat p-Nitroanilin (pNA) ab. Die Extinktion dieses Stoffes ist bei 405nm zu messen. (1o, 115)

Reagentien:
Verwendet wurde der Coatest Heparin, der Firma Kabi, München.

Chromogenes Substrat S-2222:

Ein Fläschchen enthält 15mg lyophilisiertes Substrat, das mit 20ml Aqua bidest. aufgelöst wird. Die Substratkonzentration beträgt 1m mol/l. Bei +2° - +8° C ist die Haltbarkeit 6 Monate.

Faktor Xa :
Zu den 71 µkat lyophilisiertem Faktor Xa gibt man 10ml Aqua bidest. um

eine Konzentration von 7 µkat S-2222/ml zu erzielen.
Die Lösung ist bei $+2^{0}$ - $+8^{0}$ C (im Kühlschrank) 1 Monat haltbar.

Humanes AT III :

Ein Fläschchen enthält 10IE lyophilisiertes humanes AT III, das mit 10ml Aqua bidest. aufgelöst wird. Die Konzentration beträgt 1IE/ml. Die Haltbarkeit ist 1 Monat bei +2 - $+8^{0}$ C.

Puffer :

Der Puffer setzt sich aus 100ml sterilem Trispuffer mit 0,05 mol/l und EDTA 7,5 mmol/l zusammen.

Essigsäure 50% :

Die Essigsäure (99,8% p.a.) wurde im Verhältnis 1:1 mit H_2O gemischt.

Normalplasma-Pool :

Der Normalplasma-Pool wurde aus dem Plasma von 25 weiblichen gesunden Probanden gewonnen. Das durchschnittliche Alter dieser Personen war mit dem der untersuchten Patientinnen vergleichbar.

Durchführung:

Erstellung der Standardkurve :

Das Testsystem muß mit dem selben Heparin wie das, das zur Thromboseprophylaxe bei dem zu untersuchenden Kollektiv verwendet wurde, geeicht werden. Da alle untersuchten Patientinnen eine Heparinkonzentration unter 0,2IE/ml aufwiesen, konnte die Anleitung der Firma Kabi für den Konzentrationsbereich 0,02-0,2 IE/ml verwendet werden. Zunächst wird eine Stammlösung hergestellt.

Herstellung der Stammlösung:

Die Heparinkonzentration des Präparats beträgt 5000IE/0,2ml (25000IE/ml).
100µl des Heparins werden in einen Standzylinder gegeben und mit isotoner Kochsalzlösung bis zur 250ml-Marke aufgefüllt. Die Heparinkonzentration beträgt dann 10IE/ml.
Die Haltbarkeit dieser Stammlösung beträgt 1 Monat im Kühlschrank.

Verdünnung der Stammlösung :

100 µl Stammlösung werden mit 4,9ml Puffer auf die Konzentration von

0,2IE/ml verdünnt.

Herstellung der Gebrauchslösung :

1ml der verdünnten Stammlösung werden mit 3ml Puffer auf eine Konzentration von 0,05IE/ml verdünnt.

Die Verdünnung zur Erstellung der Standardkurve wird nach folgendem Schema vorgenommen:

	Puffer µl	Normalplasma µl	Gebrauchslösung µl	AT III µl	Konzentration IE/ml
S 1	800	100	0	100	0
S 2	700	100	100	100	0,05
S 3	600	100	200	100	0,10
S 4	500	100	300	100	0,15
S 5	400	100	400	100	0,20

Mit den so gewonnenen Standardproben wird wie mit den vorverdünnten Testproben verfahren. Die Standardkurve hat einen linearen Extinktionsverlauf für den Konzentrationsbereich S1-S5. Für jede Charge ist eine eigene Eichkurve erforderlich. Zur täglichen Kontrolle genügt es, die Proben S2 und S4 zu bestimmen.

Probenverdünnung :

Die gefrorenen Proben werden im Wasserbad bei 37°C aufgetaut. Zu je 100µl Plasma werden 100µl AT III (unmittelbar aus dem Kühlschrank) hinzugegeben. Der Puffer, von dem 800µl dazu pipetiert werden, sollte Zimmertemperatur haben.

Testansatz :

Nach dem Mischen werden 200µl von der vorverdünnten Probe bzw. der vorverdünnten Standardprobe entnommen und 4 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Danach wird 100µl Faktor Xa zugegeben und nach weiteren 2 Minuten Inkubation, 200µl Substrat S-2222. Das Substrat sollte auf 37°C vorgewärmt sein. Nach 3 Minuten wird die Reaktion mit 300µl Essigsäure abgestoppt, um den Endpunkt zu bestimmen.
Die Extinktion der Standardproben wird gegen den Puffer, die Extinktion

der Proben gegen den Leerwert bei 405nm gemessen. Die ermittelten Extinktionswerte werden anhand der Eichkurve abgelesen.

Erstellung des Leerwertes:

300µl Aqua bidest.
200µl vorverdünnte Plasmaprobe
300µl Essigsäure 50%

Bei allen Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

6. Die Bestimmung des Antithrombin III-Spiegels im Plasma

Die AT III-Bestimmung wurde mit dem chromogenen Substrat S-2238 durchgeführt.

Reaktionsprinzip:

Das Testprinzip besteht darin, daß ein Überschuß an Heparin zugegeben wird, um die Reaktion zwischen dem im Plasma vorhandenen AT III und einem gereinigten Thrombin, das ebenfalls im Überschuß zugegeben wird, zu beschleunigen. Die restliche Thrombinaktivität bewirkt die Abspaltung des pNA von einem chromogenen Substrat. Die Extinktion dieses abgespaltenen pNA wird photometrisch bei 405nm bestimmt. Das Schema zeigt die einzelnen Reaktionsschritte:

---

1. AT III + Heparin (im Überschuß) -----→ AT III-Heparin
2. AT III-Heparin + Thrombin (im Überschuß) ---→ AT III-Heparin-Thrombin + Rest-Thrombin
3. Substrat ----Thrombin---→ Peptid + pNA

Reagentien:

Verwendet wurde der Coatest Antithrombin der Firma Kabi, München

Chromogenes Substrag S-2238:

Ein Fläschchen enthält 7mg S-2238 und 5mg Polybrene. In 15ml sterilem Wasser aufgelöst, ergibt sich eine Substratkonzentration von 0,54 mmol/l Die Haltbarkeit ist bei +2°C - +8°C 6 Monate.

Thrombin:

45nkat Thrombin werden mit 15ml Aqua bidest. gelöst. Der Inhalt eines

Fläschchens wurde an einem Tag aufgebraucht, die Haltbarkeit beträgt eine Woche im Kühlschrank.

Puffer:

Die lyophilisierten Puffersubstanzen, Tris 50mmol/l, EDTA 7,5mmol/l, 3IU Heparin/ml werden mit 80ml Aqua bidest. aufgelöst. Die Haltbarkeit beträgt 2 Monate bei +2°C - +8°C.

Essigsäure 50% :

Die Herstellung ist auf Seite 18 beschrieben.

Normalplasma-Pool :

Das Standardplasma entstammt dem auf Seite 18 beschriebenen Normalpool.

Erstellung der Standardkurve :

Vorverdünnung:

300µl Normalplasma werden im Wasserbad bei 37°C aufgetaut und anschließend mit 3250µl Puffer verdünnt. Danach wird nach folgendem Schema eine Verdünnungsreihe hergestellt/ (unter Verwendung der Vorverdünnung)

	relative AT III Konzentration %	vorverdünntes Plasma µl	Puffer µl
S1	25	100	2300
S2	50	200	2200
S3	75	300	2100
S4	100	400	2000
S5	125	500	1900

Mit den so gewonnenen Standardproben wird nach der selben Vorschrift wie für die vorverdünnten Testproben weiterverfahren.

Die Standardkurve hat in dem Konzentrationsbereich 25%-125% (S1-S5) einen linearen Verlauf. Zur täglichen Kontrolle ist S1 und S4 zu bestimmen. Jede Charge des Testkits erfordert eine eigene Eichkurve.

Probenvorverdünnung :

Nachdem die gefrorenen Proben in einem Wasserbad mit 37°C aufgetaut

sind, gibt man zu jeweils 50µl Plasma 3500µl Puffer dazu.

Testansatz:

Jeweils 400µl der so vorverdünnten Proben bzw. der vorverdünnten Standards werden 4 Minuten vorinkubiert in einem Wasserbad bei 37°C. Danach werden 100µl Thrombinlösung (Zimmertemperatur) hinzugegeben. Genau nach 30 Sekunden werden 300µl Substratlösung (auf 37°C vorgewärmt) einpipetiert. Die Reaktion wird, da es sich um eine Endpunktbestimmung handelt, nach weiteren 3o Sekunden durch Zugabe von Essigsäure abgestoppt. Die Extinktionen der Proben werden gegen die betreffenden Leerwerte, die der Standardproben gegen den Puffer, bei einer Wellenlänge von 405nm gemessen.

Herstellung des Leerwerts :

Probenvorverdünnung:	400µl
Aqua bidest.	400µl
Essigsäure	300µl

Die ermittelten Extinktionswerte werden anhand der Standardkurve als prozentuale Antithrombin III-Aktivität abgelesen. Bei allen Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

7. Statistische Ausarbeitung der Untersuchungsergebnisse

Von allen Untersuchungsergebnissen wurden die Mittelwerte, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes errechnet.
Dem postoperativen Verlauf der Gerinnungsparameter wurde eine mittlere Operationsdauer von 108 Minuten zugrunde gelegt.
Für den externen Vergleich der beiden Prophylaxegruppen kam der Test von Hotelling (59), für den internen Vergleich der Text von Scheffe (105) zur Anwendung.
Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Im externen Vergleich werden die Mittelwerte der beiden Gruppen miteinander zu einem bestimmten Zeitpunkt, im internen Vergleich die Mittelwerte innerhalb einer Gruppe untereinander verglichen.

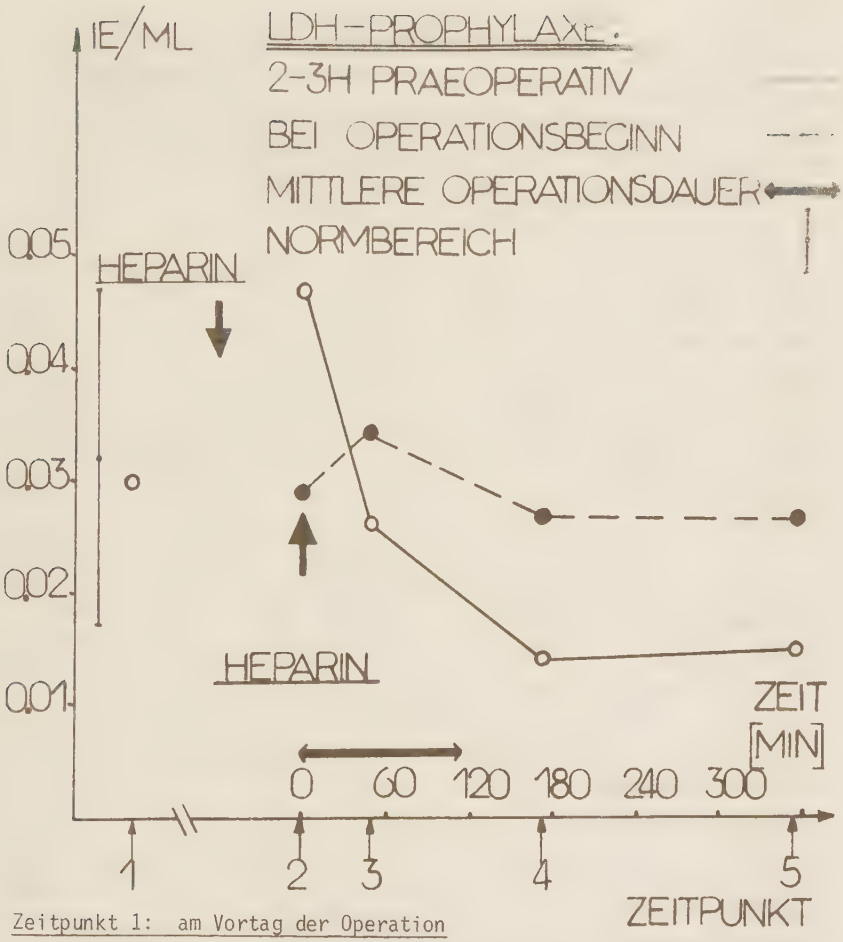
IV. Ergebnisse

Die Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse jeder Prophylaxegruppe sind graphisch dargestellt. Der Normbereich ist jeweils eingezeichnet. Dem postoperativen Verlauf der betrachteten Gerinnungsparameter wurde eine mittlere Operationsdauer von 108 Minuten zugrunde gelegt.
Die Tabellen enthalten neben dem Mittelwert die Standardabweichurg und die Standardabweichung des Mittelwertes; außerdem statistische Vergleiche innerhalb der einzelnen Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Blutabnahme und externe Vergleiche der beiden Prophylaxegruppen zu den gleichen Zeitpunkten der Blutabnahme. Die Zahl der Einzelbestimmungen ist für jeden Meßzeitpunkt angeführt. Die graphischen Darstellungen zeigen, daß das Verlaufsprofil der einzelnen Parameter sich weitgehend innerhalb des Normbereichs bewegt. Zur weiteren Verdeutlichung des Verlaufs wurde die Änderung gegenüber dem jeweiligen Vorwert graphisch und tabellarisch dargestellt.

1. Das Verhalten des Heparinspiegels am Operationstag, betrachtet bei zwei Patientinnenkollektiven mit low dose Heparinprophylaxe

Nach der Injektion von 5000IE Heparin steigt der Heparinspiegel bei der Gruppe A, mit präoperativer Prophylaxe, von 0,03IE/ml auf 0,047IE/ml. 45 Minuten nach Operationsbeginn kommt es, nach dem initialen signifikanten Anstieg zu einem Abfall des Heparinspiegels unterhalb des Ausgangswertes. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert. Der postoperative Verlauf ist durch einen weiteren Abfall geprägt. Eine Stunde nach Operationsende zeigt sich ein Heparinspiegel, signifikant unterhalb des präoperativen Wertes; er beträgt lediglich 47% des Ausgangswertes. Vier Stunden nach Operationsende kommt es zu keiner statistisch signifikanten Änderung im Verlauf des Heparinspiegels.
Die größte Änderung zum vorhergehenden Wert ist in beiden Prophylaxegruppen jeweils nach der Heparininjektion zu finden. Die Änderung zu diesem Zeitpunkt ist bei der präoperativen L D H-Prophylaxe stärker ausgeprägt. Die geringste Änderung findet man zwischen dem intraoperativen und 1h postoperativen Zeitpunkt. Die Änderung zum Zeitpunkt der Operation ist bei beiden Prophylaxegruppen ohne großen Unterschied.

Bei der Gruppe B, der L D H-Prophylaxe zu Beginn der Operation, zeigt sich 45 Minuten nach Operationsbeginn ein etwa 17% Anstieg des Heparinspiegels. Dieser Anstieg ist im internen Vergleich zum präoperativen Wert statistisch nicht signifikant.
Die postoperativen Heparinspiegel zeigen keine große Bewegung. Der 1h post operationem Wert unterscheidet sich nicht signifikant vom Ausgangswert. Vier Stunden nach Operationsende kommt es zu keiner Änderung des Heparinspiegels bezogen auf den Zeitpunkt 1h post operationem. Dem initialen Anstieg nach der Injektion folgt eine Stunde nach der Operation ein Abfall von etwa 7% bezogen auf den Ausgangswert.
Die größte Änderung,bezogen auf den Vorwert, findet man nach der Injektion, 45 Minuten nach Operationsbeginn. Die geringste Änderung zeichnet sich zwischen den Zeitpunkten 1h post operationem und 4h post operationem ab. In beiden Gruppen kommt es intraoperativ zu einem etwa gleich großen absoluten Abfall des Heparinspiegels.
Postoperativ zeigen sich bei der Gruppe B, der Prophylaxe zu Operationsbeginn, signifikant höhere Heparinspiegel als bei der Gruppe A. Die Heparinspiegel 45 Minuten nach Operationsbeginn lassen, bezogen auf beide Gruppen, keinen signifikanten Unterschied erkennen. Das bei Operationsbeginn zur Verfügung stehende exogene Heparin bei der Gruppe B scheint zum Teil verbraucht und resorbiert zu werden, so daß es nicht mehr in vollem Maße nachweisbar ist.



Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Abb. 1: Das Verhalten des Heparinspiegels am Operationstag (Angaben in IE/ml) bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

Tabelle V

Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Heparin am Operationstag bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe mit der Injektion von 5000 IE Heparin 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.
(+ < 0,05 ; - > 0,05) Heparingaben in IE/ml x 10^3

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	3o	47	26	14	15
Gruppe A	SD	19	22	11	8	9
	$S_{\bar{x}}$	5	5	4	3	4
Interner Vergleich			+	-	+	+
gegen Zeitpunkt 1-4				+	+	+
					+	+
						-
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		29	34	27	27
beginn	SD		18	29	14	15
Gruppe B	$S_{\bar{x}}$		5	6	5	5
Interner Vergleich				-	-	-
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						-
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	-	+	+

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation
Zeitpunkt 2: bei Beginn der Operation (0 Minuten)
Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)
Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)
Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

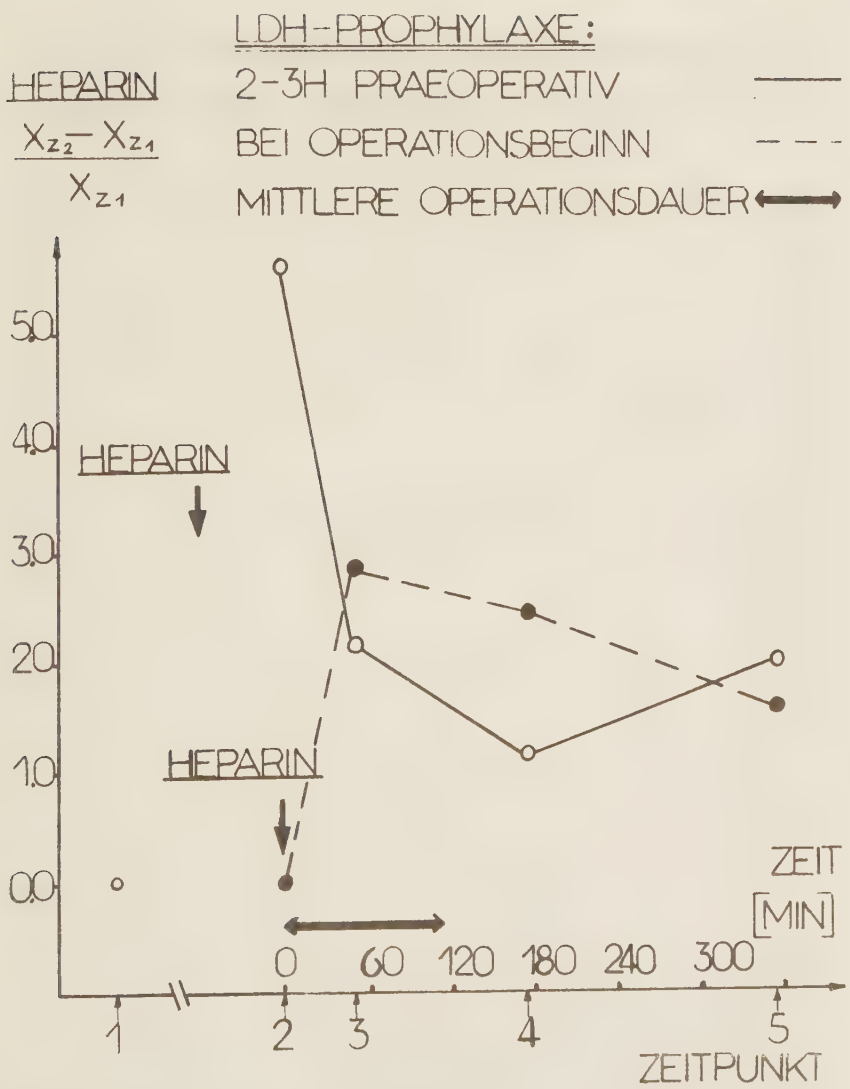


Abb.2: Darstellung der Mittelwerte der Änderung der Heparinspiegel
====== $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$ zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

Tabelle VI

Statistische Auswertung der Änderung des Heparinspiegels $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$

intra- und postoperativ, betrachtet zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

(+p < 0,05; -p > 0,05)

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	0	5,5	2,1	1,1	1,9
Gruppe A	$S_{\bar{x}}$	0	2,7	1,1	0,5	0,7
Interner Vergleich				-	-	-
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						-
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		0	2,8	2,4	1,5
beginn	$S_{\bar{x}}$		0	1,1	1,3	0,7
Gruppe B						
Interner Vergleich						
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						-
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	-	-	-

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Beginn der Operation (0Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

2. Der Verlauf der Antithrombin III-Aktivität am Operationstag: Vergleich der präoperativ und der mit dem Beginn der Operation festgesetzten low dose Heparinprophylaxe

Die Antithrombin III-Aktivität fällt in beiden Prophylaxegruppen, betrachtet vom Zeitpunkt der Injektion bis zu einer Stunde nach Operationsende, kontinuierlich ab. Im Vergleich zum präoperativen Wert, dem Wert vor der Heparininjektion, ist ein statistisch signifikanter Abfall nachzuweisen.

Vier Stunden nach Operationsende zeigt sich bei den Patientinnen mit präoperativer Heparingabe ein Anstieg der Antithrombin III-Aktivität von 6%. Im internen Verleich ist diese Differenz statistisch zu sichern.

Das Absinken der Antithrombin III-Aktivität beträgt nach der Heparininjektion, zum Zeitpunkt des Operationsbeginns, 5%, während der Operation, 45 Minuten nach Operationsbeginn, 16%, bezogen auf den Ausgangswert.

Der ausgeprägteste Abfall der Antithrombin III-Aktivität zeigt sich bei der präoperativen Prophylaxe eine Stunde nach Operationsende. Man findet zu diesem Zeitpunkt eine AT III-Aktivität von 76%.

Das entspricht einem Aktivitätsverlust von 23% des Ausgangswertes.

Die Änderung gegenüber dem jeweiligen Vorwert ist bei der Gruppe A stetig und ohne statistische Signifikanz. Die größte Änderung zum vorangehenden Wert zeigt sich zu Beginn der Operation.

Bei Patientinnen der Gruppe B, die die Heparininjektion mit dem Beginn der Operation erhalten, findet man ein ähnliches AT III-Verlaufsprofil wie bei der Gruppe A, aber einen rascheren Abfall.

Dieser Unterschied zur Gruppe A ist allerdings nur zu einem Zeitpunkt, zum Zeitpunkt 2, statistisch zu sichern. Es kommt wie bei der präoperativen Prophylaxe nach der Heparininjektion zu einem Absinken der AT III-Aktivität, allerdings um 16%. Der tiefste Wert wird eine Stunde nach Operationsende erreicht; es zeigt sich ein Aktivitätsverlust von etwa 20%. Wie bei der Gruppe A kommt es vier Stunden post operationem zu einem leichten Anstieg der AT III-Aktivität um 4%.

Diese Differenz ist im internen Vergleich zu sichern.

Die größte Änderung zum Vorwert findet man nach der Heparininjektion, 45 Minuten nach Operationsbeginn.

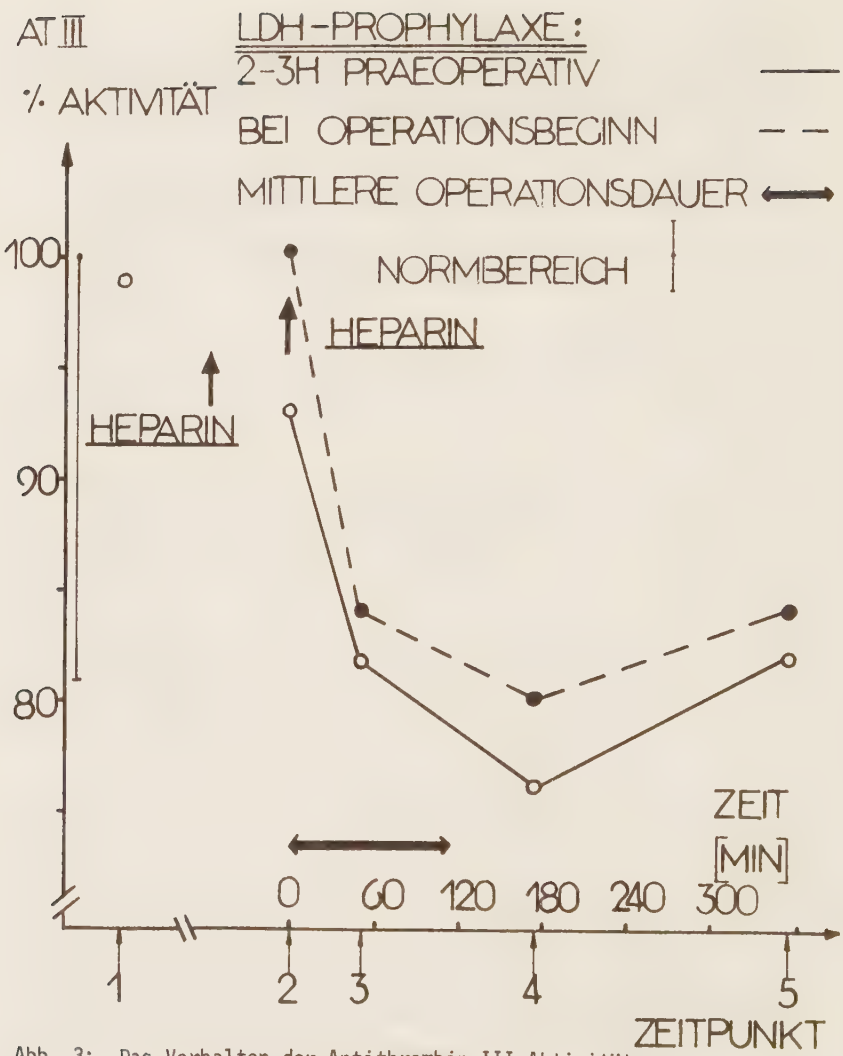


Abb. 3: Das Verhalten der Antithrombin III-Aktivität (Angaben in Aktivität %) am Operationstag bei abdominal hyperektomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

Tabelle VII

Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Antithrombin III am Operationstag bei abdominal hysterktomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

(+p< 0,05 ; -p> 0,05) Antithrombin III-Angaben in Aktivität %

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	99	93	82	76	82
Gruppe A	SD	13	15	11	13	13
	$S_{\bar{x}}$	2	3	2	2	2
Interner Vergleich			+	+	+	+
gegen Zeitpunkt 1-4				+	+	+
					-	-
						+
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		100	84	80	84
beginn	SD		11	11	14	12
Gruppe B	$S_{\bar{x}}$		2	2	2	2
Interner Vergleich				+	+	+
gegen Zeitpunkt 2-4					+	-
						+
Externer Vergleich Gruppe A - Gruppe B			+	-	-	-

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

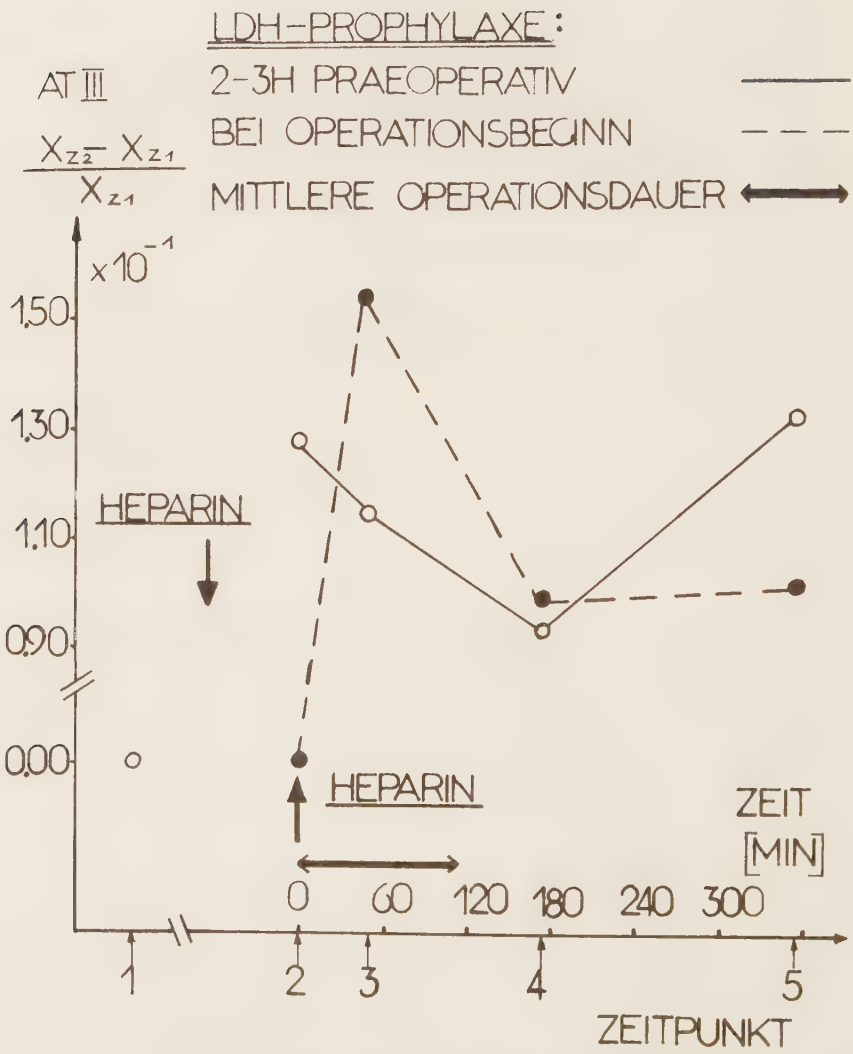


Abb. 4: Darstellung der Mittelwerte der Änderung der Untersuchungsergebnisse, $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$ für die Antithrombin III-Aktivität zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

Tabelle VIII

Statistische Auswertung der Änderung des Antithrombin III-Spiegels

$\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$ intra- und postoperativ, betrachtet zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

(+p< 0,05; -p> 0,05)

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	0	0,129	0,114	0,094	0,131
Gruppe A	$S_{\bar{x}}$	0	0,023	0,012	0,013	0,024
Interner Vergleich				-	-	-
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						-
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		0	0,153	0,096	0,101
beginn	$S_{\bar{x}}$		0	0,014	0,015	0,015
Gruppe B						
Interner Vergleich						
gegen Zeitpunkt 2-4					+	+
						-
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	+	-	-

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

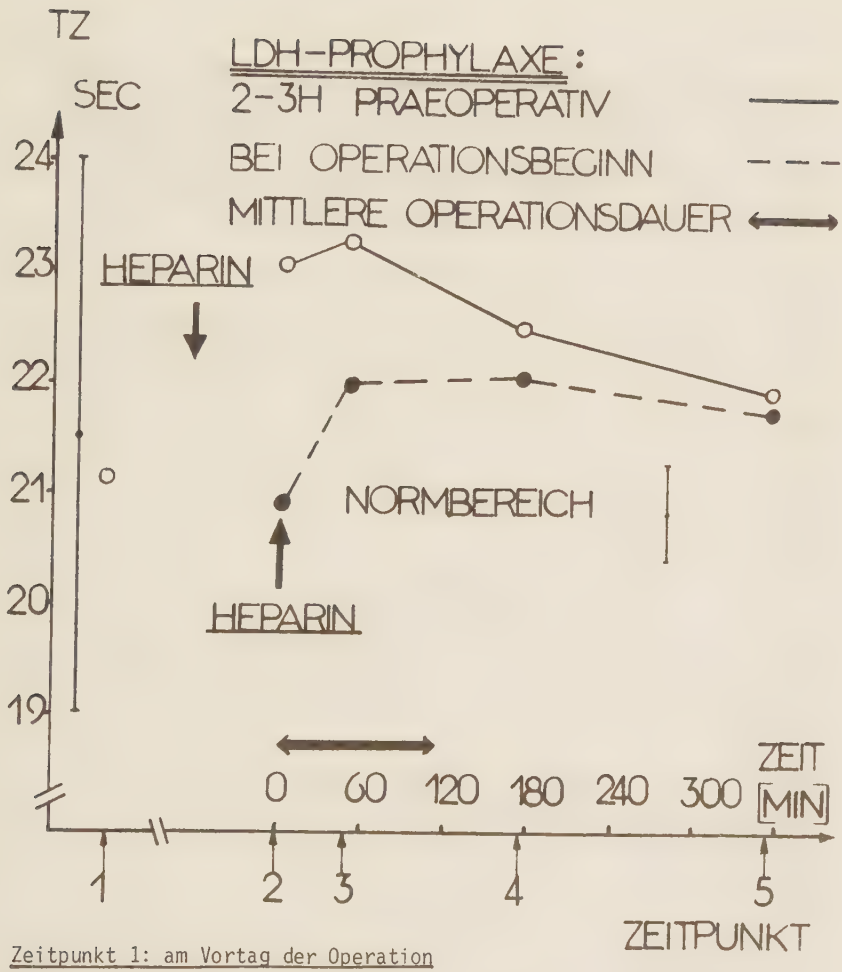
Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Beide Prophylaxegruppen unterscheiden sich in ihrem AT III-Verlaufprofil (Tabelle VIII) bei Operationsbeginn und Zeitpunkt 3, statistisch signifikant. Zu den anderen Zeitpunkten ist kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen.

3. Das Verhalten der Thrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit am Operationstag unter LDH-Prophylaxe: Vergleich der Gruppen mit unterschiedlich festgesetzten Zeitpunkten für die erste Heparininjektion

Die Thrombinzeit steigt nach der Heparininjektion in beiden LDH-Prophylaxegruppen innerhalb des Normbereichs nur geringfügig an. Vor Beginn der Operation zeigt sich bei der präoperativ begonnenen Heparinprophylaxe ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert. Intraoperativ kommt es zu einem leichten Anstieg, der jedoch keine Signifikanz zu dem Wert zu Beginn der Operation zeigt. Eine Stunde nach der Operation erkennt man einen geringen Abfall und findet eine gegenüber dem präoperativen Wert signifikant erhöhte Thrombinzeit. Vier Stunden nach Beendigung der Operation kommt es zu einem weiteren Abfall mit einem signifikant erhöhten Thrombinzeit-Wert, sowohl zum Ausgangswert, als auch zum 1h post operationem Wert.
Die größte Änderung zum jeweiligen Vorwert ist bei beiden Prophylaxegruppen nach der Heparininjektion, wobei Gruppe A eine signifikant größere Änderung aufweist. Die geringste Änderung zeigt sich nach der Operation zwischen den Zeitpunkten 1h bzw. 4h post operationem. Diese Änderung ist in der Gruppe B größer als in der Gruppe A.
Bei der Gruppe B, der Prophylaxe zum Operationsbeginn, bewirkt die Heparininjektion 45 Minuten nach Operationsbeginn einen signifikanten Anstieg der Thrombinzeit; dieser ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei der Gruppe A. Er läßt sich im internen Vergleich sichern.
Eine Stunde nach Operationsende kommt es zu einem leichten Absinken der Thrombinzeit; es besteht noch immer ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert.
Im Vergleich der beiden Prophylaxegruppen läßt sich für den Beginn der



Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Abb. 5: Das Verhalten der Thrombinzeit (Angaben in Sekunden) am Operationstag bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

Tabelle IX

Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit am Operationstag bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter L D H-Prophylaxe: Beginn der Prophylaxe mit der Injektion von 5000 IE Heparin 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

(+p< 0,05; -p> 0,05) Thrombinangaben in Sekunden

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	21,1	23,1	23,3	22,5	21,9
Gruppe A	SD	1	1	1	1	1
	$S_{\bar{x}}$	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3
Interner Vergleich			+	+	+	+
gegen Zeitpunkt 1-4				-	+	+
					+	+
						-
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		2o,9	22,0	22,1	21,8
beginn	SD		1	1	1	1
Gruppe B	$S_{\bar{x}}$		0,3	0,4	0,3	0,3
Interner Vergleich				+	+	+
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						-
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	+	-	-

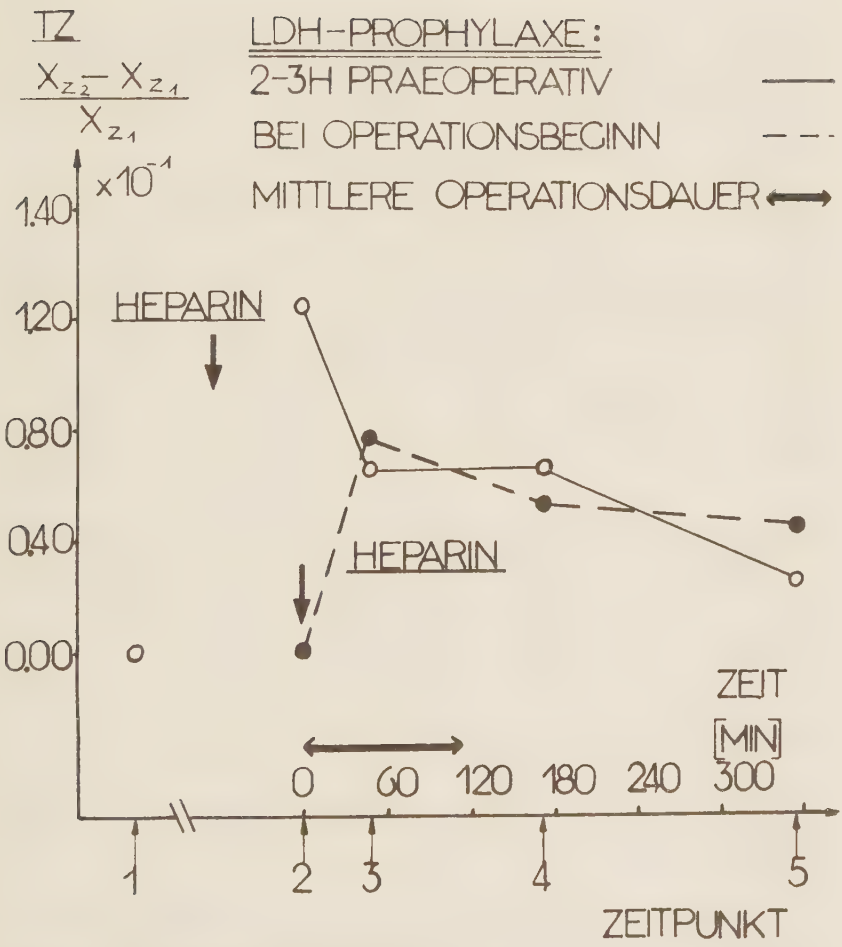
Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2; bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)



Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Abb. 6: Darstellung der Mittelwerte der Änderung der Untersuchungsergebnisse $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$ für Thrombin zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

Tabelle X

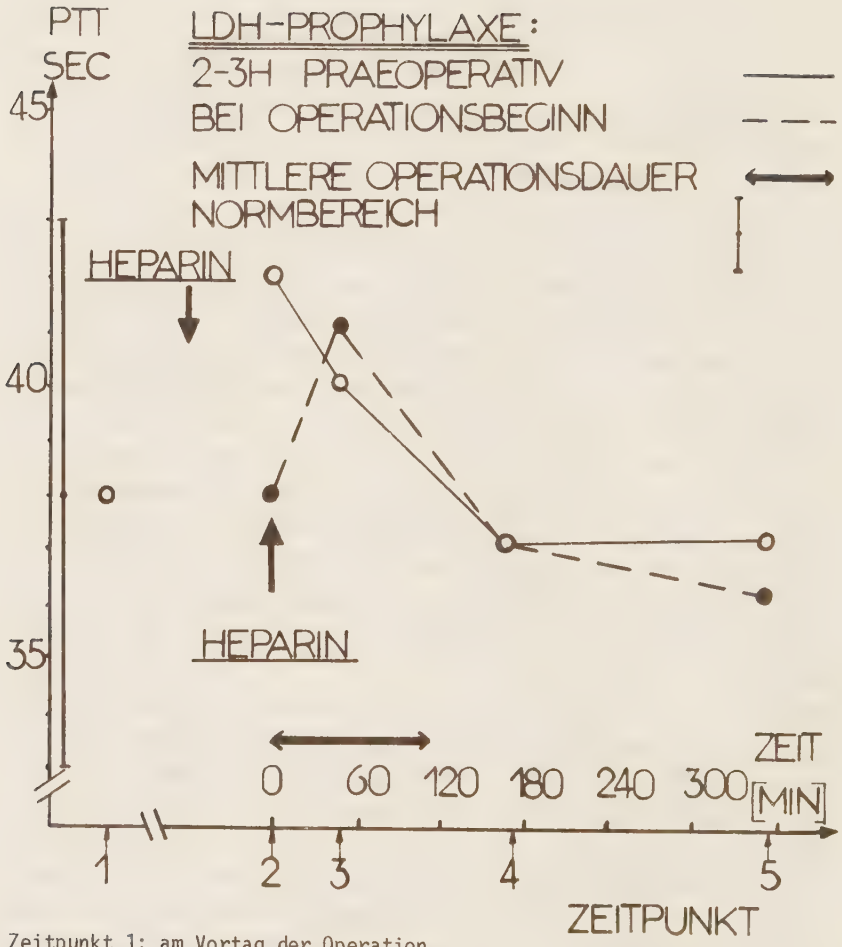
Statistische Auswertung der Änderung der Thrombinzeit $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$ intra- und postoperativ, betrachtet zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.
(+p< 0,05 ; -p> 0,05)

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	0	0,122	0,067	0,064	0,025
Gruppe A	$S_{\bar{x}}$	0	0,020	0,015	0,014	0,003
Interner Vergleich				+	+	+
gegen Zeitpunkt 2-4					-	+
						+
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		0	0,076	0,053	0,043
beginn	$S_{\bar{x}}$		0	0,009	0,009	0,006
Gruppe B						
Interner Vergleich						
gegen Zeitpunkt 2-4					-	+
						-
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	-	-	+

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation
Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)
Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)
Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)
Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Operation und für den Zeitpunkt, 45 Minuten nach Operationsbeginn, ein statistisch zu sichernder Unterschied nachweisen.

Die Ergebnisse für die partielle Thromboplastinzeit liegen bei beiden betrachteten L D H-Prophylaxegruppen zu jedem Meßzeitpunkt innerhalb des Normbereichs.
Nach der Heparininjektion zeigt sich in den Gruppen A und B ein signifikanter Anstieg der PTT gegenüber dem Ausgangswert.Bei der 2-3h präoperativ durchgeführten Prophylaxe, der Gruppe A, verlängert sich die PTT von 38 Sekunden auf 42 Sekunden. 45 Minuten nach Operationsbeginn kommt es zu einem leichten Absinken der PTT; es zeigt sich gegenüber dem präoperativen Wert eine noch signifikante Verlängerung. Eine Stunde nach Operationsende ist ein weiterer Abfall der PTT zu sehen; es wird ein Wert erreicht, der sich nicht mehr statistisch vom Ausgangswert unterscheidet. Vier Stunden nach Operationsende zeigt sich keine weitere Änderung der PTT. In der L D H-Prophylaxe, bei der die Injektion bei Operationsbeginn erfolgt, kommt es zu einem signifikanten Anstieg nach der Heparingabe, 45 Minuten nach Operationsbeginn, von 38 Sekunden auf 41 Sekunden.
Dieser intraoperative Wert unterscheidet sich nicht im externen Vergleich von dem der Gruppe A. Eine Stunde nach Operationsende zeigt sich ein Abfall der PTT auf 37 Sekunden; nach vier Stunden post operationem auf 36 Sekunden. Es ist kein Unterschied zum präoperativen Wert im internen Vergleich nachweisbar.
Die größte Änderung, bezogen auf den jeweiligen Vorwert, findet man bei beiden Gruppen nach der Heparininjektion.
Die geringste Änderung zeichnet sich zwischen den Zeitpunkten 1h bzw. 4h post operationem ab, wobei Gruppe B eine stärker ausgeprägte Änderung aufweist, als Gruppe A.
Vergleicht man beide Prophylaxegruppen miteinander, so zeigt sich im externen Vergleich ein statistisch zu sichernder Unterschied lediglich zum Zeitpunkt des Operationsbeginns. Zu anderen Zeitpunkten ist kein signifikanter Unterschied nachzuweisen.



Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn	(0 Minuten)
Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn	(45 Minuten)
Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende	(168 Minuten)
Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende	(348 Minuten)

Abb. 7: Das Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit (Angaben in Sekunden) am Operationstag bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3 h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

Tabelle XI

Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die partielle Thromboplastinzeit am Operationstag bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter LDH-Prophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

(+p< 0,05 ; -p> 0,05) PTT-Angaben in Sekunden

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	38	42	40	37	37
Gruppe A	SD	5	6	5	5	4
	$S_{\bar{x}}$	1	1	1	1	1
Interner Vergleich			+	+	-	-
gegen Zeitpunkt 1-4				+	+	+
					+	+
						-
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		38	41	37	36
beginn	SD		5	7	5	4
Gruppe B	$S_{\bar{x}}$		1	1	1	1
Interner Vergleich				+	-	-
gegen Zeitpunkt 2-4					+	+
						-
Externer Vergleich Gruppe A - Gruppe B			+	-	-	-

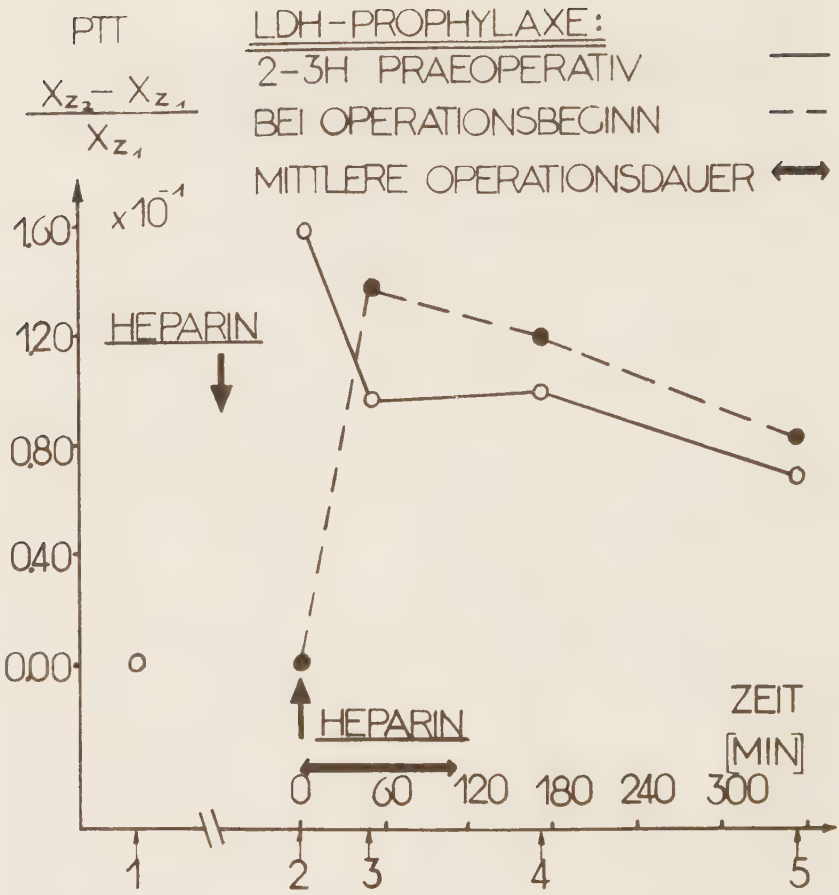
Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)



Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Abb. 8 : Dargestellt wurden die Mittelwerte der Änderung der Untersuchungsergebnisse für die partielle Thromboplastinzeit $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$ zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

Tabelle XII

Statistische Auswertung der Änderung der partiellen Thromboplastinzeit, $\frac{X_{z2} - X_{z1}}{X_{z1}}$, intra- und postoperativ betrachtet zu den Zeitpunkten Z1 bis Z5.

(+p< 0,05 ;> -p 0,05)

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3 präoperativ	$\overline{X}$	0	0,156	0,092	0,097	0,062
Gruppe A	$S_{\overline{x}}$	0	0,023	0,014	0,010	0,010
Interner Vergleich				+	+	+
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						+
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\overline{X}$		0	0,133	0,117	0,079
beginn	$S_{\overline{x}}$		0	0,027	0,016	0,015
Gruppe B						
Interner Vergleich						
gegen Zeitpunkt 2-4					-	+
						+
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	-	-	-

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

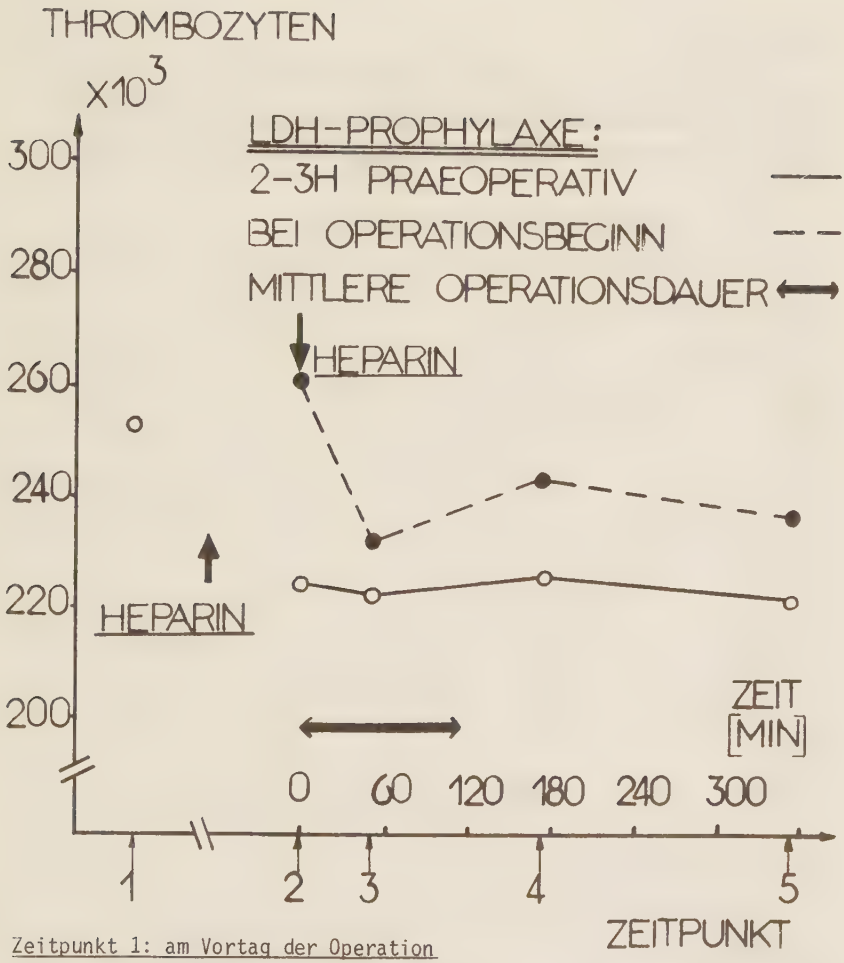
4. Beschreibung des Blutverlustes und der Thrombozytenzahl am Operationstag bei zwei L D H-Prophylaxegruppen

Gerinnungsstörungen oder Blutungskomplikationen wurden nicht beobachtet. Der intraoperative Blutverlust war in keiner der betrachteten Gruppen über den Erfahrungswert hinaus erhöht. Postoperativ zeigte sich im Blutverlust zwischen den Kollektiven kein statistisch zu sichernder Unterschied. Die Thrombozytenzahl liegt während des betrachteten Zeitraums innerhalb des Normbereichs. Es zeigen sich nur geringfügige Veränderungen:

Bei der präoperativen Prophylaxe findet man nach der Heparininjektion zu Beginn der Operation einen signifikanten Abfall, der sich während der Operation fortsetzt. Eine Stunde nach der Operation zeigt sich ein reaktiver Anstieg, der sich drei Stunden später leicht zurückbildet.

Bei den Patientinnen, die die Heparininjektion mit Operationsbeginn erhalten, kommt es zu einem signifikanten intraoperativen Abfall der Thrombozytenzahl. Der postoperative Verlauf ist dem der Gruppe A ähnlich.

Im externen Vergleich der beiden Gruppen ist nur zu Beginn der Operation ein signifikanter Unterschied nachzuweisen.



Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation

Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)

Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)

Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)

Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

Abb. 9 : Das Verhalten der Thrombozytenzahl am Operationstag bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter low dose Heparinprophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn.

Tabelle XIII

Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombozytenzahl bei abdominal hysterektomierten Patientinnen unter LDH-Prophylaxe: Beginn der Prophylaxe 2-3h präoperativ bzw. bei Operationsbeginn

(+p< 0,05 ; -p> 0,05) Angaben $x10^3$

Zeitpunkte		1	2	3	4	5
LDH-Prophylaxe:	n	35	35	35	35	35
2-3h präoperativ	$\bar{X}$	252	222	221	224	221
Gruppe A	SD	71	57	61	62	54
	$S_{\bar{x}}$	12	9	1o	1o	9
Interner Vergleich			+	+	+	+
gegen Zeitpunkt 1-4				-	-	-
					-	-
						-
LDH-Prophylaxe:	n		41	41	41	41
bei Operations-	$\bar{X}$		260	230	242	236
beginn	SD		48	64	55	55
Gruppe B	$S_{\bar{x}}$		7	10	8	8
Interner Vergleich				+	-	-
gegen Zeitpunkt 2-4					-	-
						-
Externer Vergleich						
Gruppe A - Gruppe B			+	-	-	-

Zeitpunkt 1: am Vortag der Operation
Zeitpunkt 2: bei Operationsbeginn (0 Minuten)
Zeitpunkt 3: 45 Minuten nach Operationsbeginn (45 Minuten)
Zeitpunkt 4: 1 Stunde nach Operationsende (168 Minuten)
Zeitpunkt 5: 4 Stunden nach Operationsende (348 Minuten)

V. Diskussion

Mit der Einführung der chromogenen Substrate ist es möglich geworden, niedrige Heparinspiegel, wie sie bei der L D H -Prophylaxe vorkommen, zu erfassen. (115)

Briel (18) führte 1979 erstmals an einem größeren Patientenkollektiv die Bestimmung der Heparinspiegel mit dem chromogenen Substrat S-2222 durch. Die mit der gleichen Methode bestimmten Heparinspiegel sind, im Vergleich mit den Ergebnissen von Briel, insgesamt betrachtet, geringfügig niedriger, liegen aber durchaus in dem von ihm angegebenen Bereich. Im Vergleich mit weiteren Angaben in der Literatur - die Heparinbestimmungen mit anderen Methoden mit einbezogen - zeigt sich, daß sich die gemessenen Heparinspiegel in den dort angegebenen Bereichen bewegen. (11, 31, 66, 74, 75)

Die von mehreren Autoren beschriebene große Variationsbreite in den endogenen Ausgangswerten und das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf die gleiche Heparindosis findet sich in beiden betrachteten Patientenkollektiven wieder. (6, 11, 15, 31, 78) Die Problematik der "Hypo- und Hyperresponders", die von Gurewich (51) beschrieben worden ist, ist in keinem Fall beobachtet worden. Gerinnungsstörungen oder Blutungskomplikationen traten nicht auf.

In der Gruppe der 2-3h präoperativ durchgeführten L D H-Prophylaxe zeigt sich zu Beginn der Operation ein signifikanter Anstieg des Heparinspiegels. Bei gesunden, nicht operierten Versuchspersonen, ist bereits nach 30-60 Minuten nach der Injektion ein Anstieg des Heparinspiegels zu sehen; ein deutlicher Unterschied zum Ausgangswert nach 1-2 Stunden. (66) Bei chirurgischen Patienten findet man einen weniger ausgeprägten Anstieg des Heparinspiegels als bei Normalpersonen, aber dennoch eine Signifikanz zum Ausgangswert. (18)

Die Zeitangaben, die den Verlauf des Heparins festhalten, beziehen sich auf den Zeitpunkt der Injektion und berücksichtigen die Operation als Heparin verbrauchender Faktor nicht in der Wahl der Meßzeitpunkte. Dabei scheint sich intraoperativ eine rasche Änderung des Heparinspiegels zu vollziehen. Operationsbedingt kommt es zu einer vermehrten Bildung von aktivierten Gerinnungsfaktoren des Intrinsic und Extrinsic-Systems, was zu einer verstärkten Aktivierung des Faktors am Ende der Reaktionskette, des Faktors Xa, führt. Dieser ermöglicht die

Umwandlung von Prothrombin in Thrombin in Zusammenarbeit mit Faktor V und Thrombozytenfaktor 3.

Die Normokoagulabilität des Gerinnungssystems wird von dem Gleichgewicht des prokoagulatorischen, antikoagulatorischen und fibrinolytischen Potential aufrecht erhalten. Die prokoagulatorischen Faktoren, die endogenen und exogenen Prothrombinaktivatoren, werden durch die Antithromboplastine, zu denen auch das Heparin gehört, neutralisiert. Entsteht dennoch Thrombin, wird es durch die Antithrombine neutralisiert und auf diese Weise die Fibrinbildung verhindert.

Solange das fibrinolytische Potential ausreicht, besteht keine Gefahr der Thrombusbildung. Den Zustand, bei dem das prokoagulatorische Potential ohne die Gegenwirkung des antikoagulatorischen Potentials bleibt, und das fibrinolytische Potential vermindert oder verbraucht ist, bezeichnet man als Hyperkoagulabilität. Das Eintreten dieser Übergerinnbarkeit wird dadurch begünstigt, daß sich das antikoagulatorische und fibrinolytische Potential viel schneller erschöpft als das prokoagulatorische Potential. Es ist nun überaus wichtig, das Gleichgewicht der drei Gerinnungspotentiale während und nach der Operation aufrecht zu erhalten und den Zustand der Hyperkoagulabilität, der eine Thromboseentstehung begünstigen kann, zu vermeiden.

Heparin in kleinen Dosen ist von seinem Wirkungsspektrum durchaus geeignet, einer intra- und postoperativ auftretenden Übergerinnbarkeit entgegenzuwirken. (91)

Da sich die meisten Thromben während oder kurz nach der Operation bilden, ist es wichtig, gerade in diesem kritischen Zeitraum bei Verlaufsbetrachtungen von Gerinnungsparametern die Messungen vorzunehmen. (72, 73, 91)

Bei dem Zeitpunkt 45 Minuten nach Operationsbeginn ist bereits ein Absinken des Heparinspiegels zu sehen. Das bedeutet, daß sich schon während der Operation, zu einem relativ frühen Zeitpunkt, eine Abnahme des Heparinspiegels anbahnt.

In der Literatur wird über einen Heparinverbrauch während der Operation durch das traumatische Geschehen berichtet. (73, 90, 104)

Nach Briel (18) macht sich der Abfall erst postoperativ bemerkbar.

Um eine genaue Aussage über den intraoperativen Verlauf des Heparinspiegels machen zu können, wäre eine zeitlich engere Abfolge der Meßzeitpunkte während der Operation günstig.

Es läßt sich lediglich ein intraoperativ beginnender Heparinverbrauch feststellen, der sich bis zu einer Stunde nach Operationsende fortsetzt. 4h post operationem zeigt sich ein leichter Anstieg der Heparinwerte. Die erreichten Werte liegen im Vergleich mit anderen Angaben unterhalb des Ausgangswertes. (18, 74)
Da die gewählten Zeitschemen für die Heparinmessung in den verschiedenen Arbeiten nicht die selben sind, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.
Bei der zu Beginn der Operation durchgeführten L D H -Prophylaxe zeigt sich 45 Minuten nach der Injektion ein nur leichter, nicht signifikanter Anstieg des Heparinspiegels. Möglicherweise kommt dieser nicht signifikant erhöhte Wert durch die Überlagerung verschiedener Faktoren zustande. Die Freisetzung aus dem subcutanen Depot scheint durch eine mögliche Resorption und Speicherung im Gefäßendothel und durch einen zu diskutierenden sofortigen Verbrauch durch das Operationstrauma vermindert.
Eine Veränderung der Bioverfügbarkeit durch die operationsbedingte Verschiebung der Gerinnungslage ist nicht anzunehmen. Nach Untersuchungen von Popov-Cenić (92) scheint die Bioverfügbarkeit mehr an eine gleichmäßige Verteilung als an einen hohen Anstieg gebunden zu sein. So führt im allgemeinen eine bessere Verteilung, d.h. ein länger dauernder gleichmäßiger Anstieg zu einem wesentlich höheren Korrelationskoeffizienten zwischen Heparinanstieg und dessen hemmende Wirkung in den gerinnungsphysiologischen Systemen.
Über die Höhe des für eine effektive Thrombosenprophylaxe erforderlichen Heparinspiegels, gibt es keine einheitlichen Angaben. Kakkar (66) schloß aus Untersuchungen an einem in einem länger überwachten thrombosefreien Patientenkollektiv, daß möglicherweise noch Heparinspiegel unter 0,02 IE/ml effektiv sein könnten. Sagar (1oo) stellte bei seinem Patientenkollektiv, das über eine Woche nachweislich keine Thrombose entwickelte, auch nicht meßbare Heparinspiegel fest.
Kruse-Blinkenberg (74) wies in einer Untersuchung darauf hin, daß die Höhe des Heparinspiegels mit der Effektivität der Thromboseprophylaxe nicht korreliert. Vielmehr scheint dem an das Gefäßendothel gebundene Heparin eine wichtige Rolle zuzukommen. (74, 92)
Es wird angenommen, daß es eine Änderung des Gerinnungspotentials des Blutes herbeiführt und wesentlich dazu beiträgt, eine Thrombosebil-

dung zu verhindern. (126)
Postoperativ zeigt sich im Verhalten des Heparins im Vergleich zur präoperativ durchgeführten Prophylaxe nur ein geringer Abfall unterhalb des Ausgangswertes. Das Verlaufsprofil erscheint geglättet: es ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zum präoperativen Wert.
Ein ähnlich ausgeglichenes Bild ohne Spitzenwerte wäre mit einer i.v. Heparininfusion zu erreichen.
Blutungskomplikationen, wie sie von einigen Autoren beschrieben werden, sind in keiner der beiden betrachteten L D H -Prophylaxegruppen aufgetreten. (5, 31, 34, 49, 84, 89, 112)
Der postoperative Blutverlust unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Der Mittelwert des intraoperativen Blutverlustes ist nicht über den Erfahrungswert hinaus erhöht. Die Thrombozytenzahlen bewegen sich innerhalb des Normbereichs. Nach der Heparininjektion kommt es zu einem signifikanten Abfall. Postoperativ ist ein leichter Anstieg zu beobachten. In keinem Fall zeigt sich eine, von einigen Autoren beschriebene, Thrombozytopenie unter der L D H - Prophylaxe. (41, 61, 81)
Einige Autoren vermuten einen veränderten Wirkungsmechanismus von kleinen Heparindosen bei bereits aktivierter Gerinnung. Sie empfehlen aus diesem Grunde eine präoperative Prophylaxe. (93, 106, 124)
Möglicherweise soll bei bereits aktivierter Gerinnung die Hemmung des AT III zugunsten der Thrombinhemmung abnehmen.(3, 113) Um dieses, gegebenenfalls veränderte Wirkungskonzept des niedrig dosierten Heparin zu untersuchen, müßte man die Faktor Xa-Aktivität bestimmen, außerdem eine verminderte AT III-Aktivierung sehen.
Man kann sagen, daß im Vergleich zur präoperativen Heparininjektion, die Injektion zu Beginn der Operation eine exakte, weniger der zeitlichen Variation unterliegende Durchführung ermöglicht. Um eine Aussage über die Thrombosehäufigkeit bei diesem Zeitpunkt des Prophylaxebeginns machen zu können, und um einen Vergleich zur Thrombosehäufigkeit bei der präoperativen Prophylaxe ziehen zu können, wäre eine Untersuchung mit dem Radio-Fibrinogen-Test an einem größeren Patientenkollektiv angebracht.
Die AT III-Aktivität zeigt sowohl bei der prä- als auch bei der Prophylaxe zu Beginn der Operation nach der Heparininjektion einen sig-

nifikanten langsam verlaufenden Abfall, wobei eine Stunde nach Operationsende der tiefste Wert erreicht wird. Im externen Vergleich beider Prophylaxegruppen besteht weder intra- noch postoperativ ein signifikanter Unterschied. Dieser fast gleichsinnige Verlauf der AT III-Aktivität ist wahrscheinlich nicht ausschließlich Heparin bedingt. Möglicherweise tragen mehrere Faktoren, darunter auch das operative Geschehen, dazu bei. So findet sich der postoperative Unterschied im Verlauf der Heparinspiegel zwischen den beiden Prophylaxegruppen im Verhalten der AT III-Aktivität nicht wieder. Bei der Gruppe B, der Prophylaxe zu Operationsbeginn, scheint der spätere Zeitpunkt der Injektion keinen stärker ausgeprägten AT III-Abfall zu bewirken, als bei Gruppe A, der präoperativen Prophylaxe.

Eine der Ursachen für den initialen Abfall der AT III-Aktivität am Operationstag liegt in der Meßmethode selbst begründet. Bei der Aktivitätsbestimmung durch chromogene Substrate mit Heparin im Testansatz wird nur der durch Heparin aktivierbare AT III-Anteil erfaßt. (18) Da die Bindungsstellen für Heparin am AT III verbraucht werden, nimmt dieser Anteil ab. (86)

Eine noch zu erwähnende Möglichkeit, die zu einem AT III-Abfall führen kann ist, daß das AT III über seine erhöhte Bindung an Heparin in dessen Katabolismus mit eingeschleust und als Heparin-Antithrombin III Komplex im RES schneller eliminiert wird. Heparin selbst besitzt eine HWZ von etwa 90 Minuten. (86)

Weitere Untersuchungen zeigen übereinstimmend eine leichte kontinuierlich abfallende Tendenz der AT III-Aktivität unter L D H-Prophylaxe am Operationstag. (18, 100, 101, 117) Der tiefste Wert liegt in der unteren Grenze des Normbereichs. Ein bedrohliches Absinken der postoperativen Werte auf unter 50%, wie es von Wille (124) beschrieben wird, ist nicht beobachtet worden. Der leichte, möglicherweise reaktive Anstieg um 4% bzw. 6% etwa 4 Stunden nach der Operation findet sich auch bei anderen AT III-Aktivitätsuntersuchungen in der Literatur. (18, 100)

Zur Vervollständigung der Betrachtung der Gerinnungsparameter unter L D H-Prophylaxe ist es unerläßlich, sich ein Bild über das gesamte Gerinnungssystem zu machen, obwohl eine Laborkontrolle unter L D H - Prophylaxe durchaus unüblich ist. Es ist geradezu ein Vorteil, daß diese Art der Prophylaxe im allgemeinen keiner Laborkontrolle bedarf.

(78, 124, 122)
Die PTT erfaßt als spezifische Kontrolle das Intrinsic-System, während die TZ die Reaktion Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin widerspiegelt. In keiner der betrachteten Prophylaxegruppen kommt es zu pathologisch erhöhten oder erniedrigten Werten, wie sie Gurewich (51) beschrieben hat. Die TZ ist in beiden Kollektiven nach der Heparininjektion signifikant verlängert. Intraoperativ zeigt sich ein weiterer signifikanter Unterschied, der möglicherweise durch operationsbedingte Einflüsse auf die Gerinnungsvorgänge überlagert ist, da sich diese Signifikanz im Verlauf der Heparinspiegel nicht wiederfindet.
Eine Stunde post operationem zeigt sich noch ein minimaler Anstieg, der drei Stunden später in einen Abfall übergeht. Bei der Bewertung der TZ ist daran zu denken, daß Veränderungen des Heparinspiegels zwar sichtbar werden, aber eine Überlagerung durch andere Faktoren der Gerinnung, wie Antithrombine und Fibrinspaltprodukte mit in die Messung eingeht und diese nicht genau abzugrenzen ist.
Lediglich bei Heparinspitzenwerten zeigt sich eine signifikante Verlängerung der TZ und der PTT. (66) Mit steigenden Heparinkonzentrationen nimmt die Empfindlichkeit der TZ zu. (107)
Die relativ geringen Bewegungen der TZ unter L D H -Prophylaxe innerhalb des Normbereichs findet man von mehreren Autoren bestätigt.(103, 107, 117)
Die PTT ist nach der Heparininjektion in beiden Prophylaxegruppen signifikant verlängert; sie bewegt sich an der Grenze des oberen Normbereichs. Der postoperative Verlauf zeigt einen Abfall auf PTT-Werte, die sich nicht signifikant vom Ausgangswert unterscheiden.
Dieses Verhalten der PTT steht im Gegensatz zu dem der Heparinspiegel in beiden Prophylaxegruppen. Möglicherweise liegt die Ursache an dem Einfluß der Faktoren II, V, VIII. Es ist ein unmittelbar nach der Operation beginnender Anstieg des Faktors VIII beschrieben worden.(103) Die Faktoren II und V fallen bereits während der Operation erheblich ab. (102) Diese Bewegungen innerhalb der Gerinnungsfaktoren führen neben der Heparinwirkung zu einer nicht zu vernachlässigenden Beeinflussung der PTT. (4, 114, 120)
Das Verlaufsprofil für die partielle Thromboplastinzeit ist mit den Ergebnissen in der Literatur vergleichbar. (18, 107)

Eine genügende Heparinwirkung, d.h. eine mit der präoperativen Prophylaxe vergleichbaren Thrombosehäufigkeit, bleibt noch mit dem Radio-Fibrinogen-Test an einem größeren Patientenkollektiv in einer klinischen Untersuchung nachzuweisen.
Im Vergleich mit der präoperativen Prophylaxe hat sich die Prophylaxe zum Operationsbeginn exakt, leichter zu handhaben und weniger zeitlich variationsanfällig in der klinischen Durchführung gezeigt.

VI. Zusammenfassung

Bei abdominal hysterektomierten Patientinnen wurde eine Thromboseprophylaxe mit Calcium-Heparinat durchgeführt. 35 Patientinnen erhielten eine Injektion von 5000 IE Heparin 2-3h präoperativ; 41 Patientinnen dieselbe Injektion bei Operationsbeginn. Zu fest definierten Zeitpunkten präoperativ, intra- und postoperativ, wurde der Verlauf des Heparinspiegels und der der AT III-Aktivität mit den chromogenen Substraten S-2222 bzw. S-2238 bestimmt. Außerdem wurde die PTT, TZ und die Thrombozytenzahl erfaßt. Bei der präoperativen Prophylaxegruppe zeigte sich zu Beginn der Operation ein signifikanter Anstieg des Heparinspiegels. Intraoperativ kam es zu einem Abfall, der sich postoperativ fortsetzte. Bei der Prophylaxe zum Operationsbeginn zeigte sich intraoperativ nach der Injektion ein Anstieg des Heparinspiegels, der nicht signifikant war. Der postoperative Abfall war nicht so stark ausgeprägt wie bei der präoperativen Prophylaxe. Insgesamt schien der Verlauf des Heparins geglättet. Im Verhalten der AT III-Aktivität zeigte sich weder intra- noch postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es kam zu einem kontinuierlichen Abfall, der die stärkste Ausprägung 1h nach der Operation erreichte, und 16% bzw. 20% betrug. 4h post operationem fand sich ein leichter reaktiver Anstieg der AT III-Aktivität um 4%-6%. Die PTT und TZ zeigten in beiden Prophylaxegruppen nach der Heparininjektion einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert. Bei der präoperativen Gruppe fand sich auch intraoperativ ein signifikanter Unterschied. Beide Gerinnungstest bewegten sich zu jedem Meßzeitpunkt innerhalb des Normbereichs, ebenso die Thrombozytenzahl. Blutungskomplikationen wurden nicht beobachtet. Im externen Vergleich der beiden Prophylaxegruppen besteht nur im postoperativen Verlauf des Heparinspiegels und im intraoperativen TZ-Wert ein signifikanter Unterschied. Mit der Prophylaxe zu Beginn der Operation wird eine exakte und weniger der zeitlichen Variation unterliegende praktische Durchführung ermöglicht.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Abildgaard, U.:
Highly puriefied antithrombin III with heparin cofactor prepared by disc electrophoresis
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21 (1968) 89-91

2. Abildgaard, U.:
Heparin cofactor and antithrombin
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33 (1974) 38-42

3. Abildgaard,U., O.R. Odegard, M.Lie, M. Miller-Anderson:
Reactions between thrombin activated factor Xa and antithrombin III studied with amidolytic methods.
In: Haemostatis and Thrombosis
Proceedings of the Serono symposia, Vol15
hrsg.: Neri Serneri G.G., C.R.M. Prentice, Akademic Press
New York-London-Toronto-Sydney-San Francisco (1979) 631-634

4. Albert, J.P., H.D. Bruhn:
Kontrolle von niedrig dosiertem Heparin:
Qualitätsvergleich verschiedener Nachweismethoden.
Therapiewoche 30 (1980) 4021-4025

5. Allen, N.H., J.D. Jenkins, C.J. Smart:
Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism.
Brit. Med. J. 1 (1978) 1326

6. Ansell, J., D. Deykin:
Heparin - induced thrombozytopenia and recurrent thrombo-embolism.
Amer. J. Haematol. 8 (1980) 325-332

7. Ardelt, W., K. Pasold, H.G. Hillemanns:
Nebenwirkungen der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe
Fortschr. Med. 97 (1979) 471-474

8. Baertschi, U., A. Schaer, P. Bader, L.Huber, P. Morf:
Thromboseprophylaxe nach gynäkologischen Operationen:
Eine Vergleichsstudie von low dose Heparin und oralen Antikoagulantien.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 35 (1975) 754-760

9. Ballard, R.M., P.J. Bradley-Watson, F.D.Johnstone, A.Kenney:
Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery.
J. Obstet. Gynaec. Brit.Cwlth. 80 (1973) 469-472

10. Barthels, M., H.J. Hoenecke, H. Poliwoda, J. Siedentopf:
Bestimmung des Heparins und Antithrombin III-Spiegels im Plasma mittels chromogenen Substraten.
In: Prostaglandine und Plättchenfunktion
hrsg. Breddin. K.H., Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1978) 297-308

11. Beermann, B., G. Lahnborg:
Pharmacokinetics of heparin in healthy and obese subjects and in combination with dihydroergotamine.
Thrombos. Haemostas. 45 (1981) 24-26

12. Berggren, E.:
Chromogene Substrate - Entwicklung und Gegenwart
In: Prostaglandine und Plättchenfunktion
hrsg.: Breddin, K.H., Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1978) 209-216

13. Black, J., C.J. Nägele, C.J.I. Strachan:
Prophylactic low dose heparin by jet injection.
Brit. Med. J. 2 (1978) 95

14. Bockslaff, H., M.Barthels, E. Stolle, O.Treutz, Th. Wuppermann G. Zech:
Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radiofibrinogen-Test bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenkersatz.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1397-1404

15. Bonnar, J.:
Subcutaneous heparin
The Lancet II (1974) 956

16. Bouvier, C.A.:
Routes of administration: a comparison at the clinical level of different types and routes of heparin administration.
Scand. J. Haematol. 25 Suppl. 36 (1980) 91-100

17. Brehm, R., K. Philipp:
Die Entwicklung der medikamentösen Thromboseprophylaxe bei gynäkologischen Operationen an der I. Universitäts-Frauenklinik Wien.
Wiener Med. Wschr. 13o (198o) 586-589

18. Briel,C.R.:
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei perioperativer Thromboembolieprophylaxe mit low dose Heparin und Heparin/Dihydergotamin in der Gynäkologie.
Habilitationsschrift Tübingen (1979)

19. Briel,C.R., H.R. Bögelspacher, E.Nesser, S.Kunz:
Postoperative Haematome und Wundheilungsstörungen unter low dose Heparin- und Heparin/Dihydergotamin-Prophylaxe.
Med. Welt 32 (1981) 732-734

20. Briel, C.R., S.Kunz:
Bioverfügbarkeit von low-dose Heparin nach subcutaner und transcutaner Injektion.
In: Haemostase, Thrombophilie und Arteriosklerose
Berichtsband 2,Kongreß für Thrombose und Haemostase
hrsg.: Van de Loo, J., T. Asbeck, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1982) 259-262

21. Bruhn, H.D., J.P. Albert, W. Petermann:
Wirkungsweise und Kontrolle von niedrig dosiertem Heparin.
Med.Klin. 72 (1977) 349-352

22. Bruhn, H.D., J.P. Albert, L. Sachs,H. Timme:
Qualitätsvergleich verschiedener Kontrollmethoden bei der Überwachung der Prophylaxe mit niedrig dosiertem Heparin.
Lab. med. 4 (1980) 153-156

23. Bruhn, H.D. :
Applikationsformen und Dosierung

In: Niedrig dosiertes Heparin - Wirkungsweise und Indikationen hrsg.: Bruhn, H.D. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1982) 34-37

24. Buttermann, G., W.Theisinger, A. Weidenbach, R. Hartung, D. Welzel, H.W. Pabst:
Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolie-prophylaxe.
Med. Klin. 72 (1977) 1624-1638

25. Carlström, A.S., I. Biork, K. Lieden:
Decreased binding of heparin to antithrombin following the interaction between antithrombin and thrombin.
Thrombos. Res. 11 (1977) 785-797

26. Carreras, L.O.:
Thrombosis and thrombozytopenia induced by heparin.
Scand. J. Haemotol. 25 Suppl. 36 (198o) 64-8o

27. Charles, A.F., D.A. Scott:
Studies on heparin: Heparin in various tissues
J. Biol. Chem. 1o2 (1933) 431-435

28. Cines, D.B., P.Kaywin, M. Bino, A. Tomaski, A.D. Schreiber:
Heparin associated thrombozytopenia.
N.Engl. J. Med. 3o3 (198o) 788-795

29. Conard, J., T.Lecompte, M.H.Horrellon, B.Cazenave, M.Samama:
Antithrombin III in patients treated with subcutaneous or intravenous heparin.
Thrombos. Res. 22 (1981) 5o7-511

30. Cook, M.K.:
Heparin - induced decrease in circulating antithrombin III
The Lancet I (1978) 2o8-2o9

31. Cooke, E.D., J.J. Lloyd, S.A. Bowcock, M.F. Pilcher:
Monitoring during low dose heparin prophylaxis.
N.Engl. J. Med. 294 (1976) 1o66-1o67

32. Crafoord, C.:
Preliminary report on postoperative treatment with heparin

as a preventive of thrombosis.
Acta chir. Scandinav. 79 (1937) 4o7-426

33. Crafoord, A., J.G. Jorpes:

Heparin as a prophylactic against thrombosis
JAMA 116 (1941) 2831-2835

34. Davis, J.J.:

Monitoring during low dose heparin prophylaxis
N. Engl. J. Med. 293 (1975) 776

35. De Takats, G.:

Antikoagulant therapy in surgery
JAMA 142 (195o) 527-534

36. De Takats, G.:

Heparin prophylaxis: Room for improvement
Am. J. Surg. 143 (1982) 711-712

37. Duckert, F.:

Die diagnostische Verwendung des markierten Fibrinogens
Bulletin Schweiz. Akad.Med.Wiss. 29 (1973) 2o1-2o8

38. Duckert, F.:

Wirkungsmechanismus subcutaner kleiner Heparindosen
Therap. Umschau 34 (1977) 334-337

39. Editorial

Antithrombin III and heparin
The Lancet I (1978) 538-539

40. Editorial

Ultra-low dose heparin
The Lancet (198o) 9o7-9o8

41. Galle, P.C., H.B.Muss, K.M.Mc Grath, J.J.Stuart, H.D.Homesley:

Thrombozytopenia in two patients treated with low dose heparin
Obstet.Gynecol. 52 Suppl. 1 (1978) 9-11

42. Gallus, A.S., J.Hirsh, R.H. Tuttle, R.Trebilock, S.E. O'Brien, J.J. Carrol, J.H. Minden, S.M. Hudecki:

Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis

N.Engl. J.Med. 288 (1973) 545-551

43. Gastpar, H.:
Pharmakologie und Toxizität des Heparins.
In: Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien.
hrs.: Marx, R., H.A.Thies, Schattauer Verlag (Stuttgart-New York (1977) 19-35

44. Genton, E.:
Rationale for low dose heparin therapy
In: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe
hrsg.: Papst, H.W., G.Maurer, Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York (1977) 59-67

45. Glimelius, B., C.Busch, M. Höök
Binding of heparin on the surface of cultured human cells.
Thrombos. Res. 12 (1978) 773-782

46. Gordon-Smith, I.C., L.P.Le Ousne, D.J.Grundy, J.F.Newcombe:
Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep vein thrombosis
The Lancet (1972) 1133-1135

47. Green, D., K.Harris, N. Reynolds, M.Robert, R.Patterson:
Heparin immune thrombozytopenia: evidence for a heparin-platelet-komplex as the antigenic determinant.
J.Lab.Clin.Med. 91 (1978) 167-175

48. Griffith,J.C., R.B. Boggs:
The clinical use of heparin
Amer. J. Cardiol. 14 (1964) 39-46

49. Gruber,U.F., F.Duckert, R. Fridrich, J.Torhorst:
Prevention of thromboembolism by dextran 4o, low doses of heparin or xantinol nicotinate.
The Lancet I (1977) 2o7-21o

50. Gruber, U.F., T.Salden, T. Brokop, B. Eklöf, I.Erikson, I.Goldie, L.Gran, M. Hohl, T. Jonsson, S.Kristersson, K.G. Ljungström, T. Lund, H. Maartman Moe, E. Svensjö, D.Thomson, J. Torhorst, A. Trippestad, M. Ulstein:

Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: an international multicentre study.
Brit. Med. J. 1 (1980) 69-72

51. Gurewich, V., T. Nunn, T.X.Kuriahose, M. Hume:
Hemostatic effects of uniform, low dose subcutaneous heparin in surgical patients
Arch. Intern. Med. 138 (1978) 41-44

52. Hall, J.C., D.Mc Conahay, D. Gibson, J. Crockett, R. Conn:
Heparin necrosis: an antikoagulant syndrome
JAMA 244 (1980) 1831-1832

53. Harenberg, J., F.Schulze, H.Sheik, H.Mörl, R.Zimmermann,E.Weber:
Allergische Reaktionen auf Heparin
In: Haemostase, Thrombophilie und Arteriosklerose
hrs. Van de Loo, J., F.Asbeck, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1982) 312-314

54. Harenberg, J., D. Köppern, K.Matthes, R. Zimmermann:
Subcutane Applikation von Heparin mit dem Injektor.
Dtsch. Med.Wschr. 107 (1982) 499-500

55. Hiebert, L , B. Jaques:
The observation of heparin on endothelium after injektion.
Thrombos. Res. 8 (1976) 195-204

56. Hohl, M.K., K.L.Lüscher, M.Annaheim, R.Fridrich, U.Gruber:
Dihydergotamine and heparin or heparin alone for the prevention of postoperative thrombosmbolism in gynecology
Arch. Gynecol. 230 (1980) 15-19

57. Holmer, E:
Antikoagulant properties of heparin and heparin fractions.
Scand. J. Haemotol. 25 Suppl. 36 (1980) 25-38

58. Holmer, E., K. Kurachi, G. Söderström:
The molecular weight dependence of the rate enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin.
Biochem. J. 193 (1981) 395-400

59. Hotelling, H.:
A generalized t-test and measure of multivariate dispersion. In: Proc. 2nd Berk.Symp.Math.Prob., Juli 31-August 12 (195o) hrsg.:Neyman,J., Univ. of Calif. Press, Berkley, California 23-41 (1951)

60. Howell, W.H., E.Holt:
Two new factors in blood coagulation - heparin and pro-antithrombin
Amer. J.Physiol. 47 (1918) 328-341

61. Hrushesky, W.J.:
Subcutaneous heparin induced thrombozytopenia
Arch. Intern. Med. 138 (1978) 1489-1491

62. Jaques, L.B.:
Intrapulmonary heparin - a new procedure for anticoagulant therapy.
The Lancet II (1976) 1157-1161

63. Jaques, L.B., L.M.Hiebert, J. Makdoo, C.J.Wright:
Ultralow-dose heparin.
The Lancet II (198o) 1369

64. Jackson, A.M., K.A. Pollock:
Skin necrosis after heparin injektion
Brit. Med. J. 283 (1981) 1o87-1o88

65. Kakkar, V.V., J.T.G. Renney, A.N.Nicolaides, J.R. Friend:
125 J-labelled fibrinogen test adapted for routine sreening for deep vein thrombosis
The Lancet I (197o) 54o-542

66. Kakkar, V.V., T.Corrigan, J.Spindler, D.P.Fossard, P.T.Flute, R.Q.Crelling:
Efficancy of low doses of heparin prevention of deep vein thrombosis after major surgery.
The Lancet II (1972) 1o1-1o6

67. Kakkar, V.V.:
Die Diagnose der tiefen Venenthrombose
Münch. Med. Wschr. 115 (1973) 2173-2181

68. Kakkar, V.V., T.P. Corrigan, D.P. Fossard:
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low dosis of heparin. An international multicentre trial.
The Lancet II (1975) 45-51

69. Kakkar, V.V.:
Low dose heparin - present status and future trends.
In: Postoperative Thromboseprophylaxe aus aktueller Sicht hrsg.: Tscherne, H., E.Deutsch, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (198o) 52-61

70. Kiil, J., F. Axelsen, J. Kiil, D. Anderson:
Prophylaxis against postoperative pulmonary and deep vein thrombosis by low dose heparin.
The Lancet I (1978) 1115-1116

71. Koppenhagen, K., A.Wiechmann, E. Frey, H.G. Wenig, H. Latka, H.V. Zühlke, E. Tank, J.Hardieck, H. Ernst, R.Häring:
Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydergot
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977) 1374-1378

72. Koppenhagen, K., M. Matthes:
Heparin-Dihydergot oder Heparin allein zur Thromboseprophylaxe
Med. Welt 33 (1982) 216-223

73. Kunz, S., R.C.Briel, A. Drähne:
Das Thromboserisiko nach abdominaler und vaginaler Hysterektomie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 39 (1979) 932-939

74. Kruse-Blinkenberg, H.O., B. Pech-Jansen, J. Jensen, A. Schmidt, J. Gormsen:
Low dose heparin in major surgery: clinical relevance of plasma heparin concentration
Haemostasis 6 (1977) 252-259

75. Kruse-Blinkenberg, H.O., J.Gormsen, J.Jensen, F.Thomsen, P.W. Jorgsen:
Low dose heparin in elective abdominal surgery
Acta Chir. Scand. 146 (198o) 383-39o

76. Lahnborg, G.:
Effect of low dose heparin and dihydergotamine on frequency of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing traumatic hip surgery.
Acta Chir. Scand. 146 (1980) 319-322

77. Lechner, K.:
Risikofaktoren der Venenthrombose
In: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht.
hrsg.: Tscherne, A., Georg Thieme Verag, Stuttgart-New York (1980) 7-17

78. Levesque, G., M.Samama, A.Kher, P.Barbier, M.H.Horrelon,J.Canard:
Low dose heparin in gynecologic surgery: effect on blood coagulation tests.
Haemostasis 10 (1981) 97-103

79. Longas, M.O., W.S. Ferguson, T.H. Finley:
Studies on the interaction of heparin with thrombin, antithrombin and other plasma proteins.
Arch. biochem. biophys. 200 (1980) 595-602

80. Machovich, R., P.I. Bauer, P. Aranyl, E. Kecskes, K.G. Büki, I. Horvath:
Kinetic analysis of heparin - enhanced plasmin - antithrombin III reaktion.
Biochem.J. 199 (1981) 521-526

81. Malcolm, I.D. T.A. Wigmore:
Thrombozytopenia induced by low dose subcutaneous heparin.
The Lancet I (1978) 444

82. Marciniak, E., J.P. Gockermann:
Heparin - induced decrease in circulating antithrombin III
The Lancet II (1977) 581-584

83. Mc Lean, J.:
The thromboplastic action of cephalin.
Amer. J. Physiol. 41. (1916) 250-257

84. Mc William, R., J.H.C. Mc Cormick, A. Aulaqui:
Bleeding and perioperative heparin
The Lancet II (1974) 286

85. Negus, D., S.J. Cox, A.Friedgood, A.L.G. Peel:
Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep vein thrombosis.
The Lancet I (1980) 891-894

86. O'Brien, J.R., M.D. Etherington:
Effect of heparin and warfarin on antithrombin III
The Lancet II (1977) 1232

87. Ødegard, O.R., M. Lie,U. Abildgaard:
Antifactor Xa measured with amidolytic methods.
Haemostasis 5 (1976) 265-275

88. O'Toole, R.D.:
Heparin adverse reaction
Amer. Intern. Med. 79 (1973) 759

89. Pachter, H., T.S. Riles
Low dose heparin: bleeding and wound complikations in the surgical patient.
Ann. Surg. 186 (1977) 669-674

90. Phillips, L.I.:
"Reply to Dr. Clarke-Pearson"
Amer. J. Obstet. Gynecol. 138 (1980) 471-472

91. Popov-Cenič, S.:
Medikamentöse Thromboseprophylaxe
Med. Klin. 71 (1976) 1221-1234

92. Popov-Cenič, S., A. Philapitsch, T. Ibe:
Die Änderung des Gerinnungspotentials bei Anstieg des Heparinspiegels.
In: Haemostase, Thrombophilie und Arteriosklerose
Berichtband 2. Kongreß für Thrombose und Haemostase
hrsg.: Van de Loo, J., F.Asbeck, Schattauer Verlag
Stuttgart-New York (1982) 247-254

93. Rem, J., F.Duckert, R.Fridrich, U.F. Gruber:
Subcutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie und Urologie
Schweiz.med. Wschr. 1o5 (1975) 827-835

94. Rhodes, G.R., R.H.Dixon, D. Silver:
Heparin induced thrombozytopenia : Eight cases with thrombotic-haemorrhagic complikations.
Ann. Surg. 186 (1977) 752-758

95. Rôka,L., H.Bleyl:
Heparin-Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung.
In: Haemostase, Thrombophilie und Arteriosklerose
Berichtsband 2, Kongreß für Thrombose und Haemostase
hrsg. Van de Loo, J., F.Asbeck, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1982) 185-194

96. Rosenberg, R.C., D.S. Damus:
The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor.
J.biol. Chem. 248 (1973) 649o-65o5

97. Rosenberg, R.D.:
The effect of heparin on factor XIa and plasmin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33 (1974) 51-62

98. Rosenberg, R.D.:
Actions and interactions of antithrombin and heparin
N. Engl. J.Med. 292 (1975) 146-151

99. Ryde, M., H. Erikson, O. Tangen:
Studies of the different mechanism by which heparin and polysulphated xylan (PZ68) inhibit blood coagulation in man.
Thrombos. Res. 23 (1981) 435-445

100. Sagar, S., D.P. Thomas, J.D. Stamatakis, V.V. Hakkar:
Oral contraceptives, antithrombin III activity and post operative deep vein thrombosis.
The Lancet I (1976) 5o9-511

101. Samama, M.:
Low dose heparin in gynecological surgery: effect on blood coagulation test.
Scand. J. Haemotol. 25 Suppl. 36 (1980) 101-106

102. Schander, K., H.Egli, E.J. Plotz:
Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen.
Arch. Gynäk. 214 (1973) 323-325

103. Schander, K., F. Etzel, A. Rehm:
Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung bei der postoperativen Thromboembolieprophylaxe mit Heparin.
Arch. Gynäk. 219 (1975) 543-544

104. Schander, K:
Der heutige Stand der Thromboembolieprophylaxe in der Geburtshilfe und Gynäkologie.
Gynäkologe 10 (1977) 198-210

105. Scheffe, H.:
A. method for judging all contrasts in the analysis of variance.
Biometrica 40 (1953) 87-104

106. Schmutzler, R.:
Gerinnungsphysiologische Prinzipien einer Thromboseprophylaxe
Med. Welt 31 (1981) 1164-1166

107. Schöndorf, T.H.:
Dosierungs- und Kombinationsmöglichkeiten von Heparin zur Prophylaxe von Thromboembolien.
Med. Welt 32 (1981) 1169-1173

108. Seglias, J.:
Dosierung bei low dose Heparin-Prophylaxe
Inaugural-Dissertation Med.Diss. 1245, Basel (1979)

109. Sharnoff, J.G., H.H.Kass, B.A. Mistica:
A plan of heparinisation the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism.
Surg. Gyn. Obstetr. 113 (1962) 75-79

110. Sharnoff, J.G.:
Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism.
Surg. Gyn. Obstetr. 123 (1966) 303-307

111. Stamm, H.:
Thromboseprophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe
Therap. Umschau 34 (1977) 368-372

112. String, S.T., P.J. Barcia:
Complikations of small dose prophylactic heparinization.
Amer. J.Surg. 130 (1975) 570-574

113. Sturzebecher, J., F. Marktwardt:
Role of heparin in the inactivation of thrombin, factor Xa and plasmin by antithrombin III
Thrombos. Res. 11 (1977) 835-846

114. Taberner, D.A., C.Norman, L.Poller, R.W.Burslem, J.B.Jones:
The value of the standardized partial thromboplastin time in detecting heparin during low dose prophylaxis.
Brit. J. Haemotol. 43 (1978) 317-322

115. Teien, A.N. M.Lie:
Evaluation of an amidolytic heparin assay method: increased sensivity by adding purified antithrombin III
Thrombos. Res. 10 (1977) 399-410

116. Thomas, D.P., M.K. Barrowcliffe, E.A. Johnson:
The influence of tissue source, salt and molekular weight on heparin activity.
Scand.J. Haematol. 25 Suppl. 36 (1980) 40 - 49

117. Tilsner, V., U.Müller, H.Reuter, A. Raedler:
Results of low dose heparin prophylaxis of venous thrombosis considering plasma heparin and antithrombin III.
Thrombos. Res. 17 (1980) 519-525

118. Tollefsen, D.M., M.K. Blank:
Detection of a new heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma.
J. Clin. Invest. 68 (1981) 589-596

119. Verstraete, M.:
Potential and problems with the clinical use of heparin.
Scand. J. Haematol. 25 Suppl. 36 (198o) 1-24

12o. Vinazzer, H.:
Zur Bestimmung von Heparin im Plasma.
Anästhesist 28 (1979) 299-3o3

121. Wahl, T.O., D.A. Lipschitz, D.J. Steckschulte:
Thrombozytopenia assoziated with antiheparin antibody
JAMA 24o (1978) 256o-2562

122. Wessler, S.:
Heparin as an antithrombotic agent
Low dose prophylaxe
JAMA 236 (1976) 389-391

123. Winja, L., J.G. Nysingh, P. Versteeg, H. Zweep:
Prophylaxis of pulmunary embolism in general surgery by means of small doses of heparin administered subcutaneously.
Scand. J.Haematol. 25 Suppl. 36 (198o) 141-149

124. Wille, P.:
Moderne Aspekte der Thromboembolieprophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Zbl. Gynäkologie 1o3 (1981) 878-887

125. Witt, I., B. Brosche, H.Flad, K. Hasler:
Klinische Relevanz der Bestimmung des antikoagulatorisch wirksamen Heparin-Antithrombin III Komplexes.
In: Mikrozirkulation und Prostaglandinstoffwechsel
Verhandlungsbericht der 25. Tagung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung in München
hrsg. Blümel, G., S.Haas, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1981) 4o3-4o6

126. Witt, I.:
Die Aussagekraft der Heparinbestimmungs-Methoden
In: Haemostase, Thrombophilie und Arteriosklerose
Berichtband 2. Kongreß für Thrombose und Haemostase
hrsg.: Van de Loo, J., F. Asbeck, Schattauer Verlag, Stutt-

gart-New York (1982) 226-237

127. Woods, H.F., A. Dawson, G. Ash, M.J. Weston:
Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III
The Lancet I (1978) 2o9

128. Yin, E.T., S. Wessler, P.J. Stoll:
Identity of plasma-activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor.
J.biol. Chem. 246 (1971) 3712-3719

129. Zimmermann, R.E.:
Untersuchungen zur transcutanen Heparinapplikation
Therapiewoche 32 (1982) 6157-6164

130. Zinn, W.J.:
Side reations of heparin in clinical practice
Amer. J. Cardiol. 14 (1964) 36-38

Lebenslauf

Am 13.2.1958 wurde ich, Marianne Kerner, als Tochter der Eheleute Ewald Kerner und Gerda Kerner geborene Rebmann in Pforzheim geboren. Von 1965 - 1968 besuchte ich die Volksschule in Wilferdingen, anschließend die Realschule in Pforzheim.

Nach der mittleren Reife im Juni 1974 setzte ich meine Schulausbildung im Reuchlingymnasium in Pforzheim fort und erwarb im Mai 1977 die fachgebundene Hochschulreife.

Im Februar 1978 erlangte ich die allgemeine Hochschulreife im Goethegymnasium in Karlsruhe und begann im Wintersemester 1978/79 das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.

Das Physikum legte ich im August 1980 in Reutlingen ab.

Es folgten das 1. Staatsexamen im August 1981 und das 2. Staatsexamen im März 1984 in Tübingen.

Vom April 1984 bis April 1985 setzte ich meine Ausbildung im Rahmen des praktischen Jahres am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, Lehrkrankenhaus der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, fort.

Das 3. Staatsexamen legte ich am 19. April 1985 in Stuttgart ab.